

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Odevixibat (Bylvay®)

Albireo AB

Modul 4 A

*Behandlung von progressiver familiärer
intrahepatischer Cholestase (PFIC)*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	15
Abkürzungsverzeichnis	16
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	19
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	20
4.2 Methodik	41
4.2.1 Fragestellung	41
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	43
4.2.3 Informationsbeschaffung	45
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	45
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	45
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	46
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	48
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	49
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	49
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	52
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	52
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	53
4.2.5.3 Meta-Analysen	61
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	62
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	64
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	65
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	67
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	67
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	69
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	71
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	72
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	74
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	84
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	85
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT	86
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT	89
4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT	91

4.3.1.3.1.3	Lebensqualität – RCT	218
4.3.1.3.1.4	Sicherheit – RCT	236
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	291
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	293
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	293
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	293
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	293
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	294
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	294
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	294
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	297
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ..	297
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	297
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	297
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	298
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	299
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	299
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	300
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	300
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	300
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	301
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	301
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	302
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	303
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	303
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	303
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	304
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	313
4.3.2.3.3.1	Zusammenfassung der Ergebnisse aus PEDFIC 2 – weitere Untersuchungen	314
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	322
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	322
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	322
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	322
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	323
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	341
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	342
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	342
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	342

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	342
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten	342
4.6 Referenzliste.....	344
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	347
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	350
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	352
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	353
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	361
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	390
Anhang 4-G : Weitere Analysen	422

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien	43
Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen, demografische Charakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen, krankheitsspezifische Charakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-13: Operationalisierung von „Gesamtmortalität“	89
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-15: Operationalisierung von „Serumgallensäure (s-BA)“	91
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Serumgallensäure (s-BA)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-17: Ergebnisse für die 70%ige Verringerung des s-BA-Spiegels von Baseline zu EOT oder des Erreichens eines s-BA-Spiegels von < 70 µmol/l nach einer Behandlungsphase von 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-18: Ergebnisse für die 70%ige Verringerung des s-BA-Spiegels von Baseline zu EOT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-19: Ergebnisse für das Erreichen eines s-BA-Spiegels von < 70 µmol/l nach einer Behandlungsphase von 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-20: Ergebnisse der Analyse der Veränderung des nüchternen s-BA-Spiegels (µmol/l) von Baseline zu Woche 4, 12 und 22 – 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96

Tabelle 4-21: Operationalisierung von „Patienten- und betreuungspersonberichtete Angaben zu Pruritus, Kratzen und Schlafparametern (Albireo PRO/ObsRO)“	100
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Patienten- und betreuungspersonberichtete Angaben zu Pruritus, Kratzen und Schlafparametern (Albireo PRO/ObsRO)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-23: Analyse des Anteils positiver Pruritusbewertungen auf Patientenebene über den 24-wöchigen Behandlungszeitraum – Morgendliche und abendliche Scores kombiniert (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Anteil der Responder für Pruritusbewertungen in den Wochen 12 und 24 basierend auf 2-wöchentlichen und monatlichen Ergebnissen – Morgendliche und abendliche Scores kombiniert (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-25: Analyse des Anteils positiver Pruritusbewertungen auf Patientenebene über die Zeit – Morgendliche und abendliche Scores kombiniert (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-26: Analyse des Anteils positiver Pruritusbewertungen auf Patientenebene für jedes 4-Wochen-Intervall – Morgendliche und abendliche Scores kombiniert (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Tabelle 4-27: Ergebnisse für die Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die während der 24-wöchigen Behandlung mehr als 50 % der Zeit eine positive Pruritusbewertung erhalten haben – Morgendliche und abendliche Scores kombiniert (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111
Tabelle 4-28: Analyse der Änderung von Baseline beim wöchentlichen Score des Kratzschweregrads – Morgendliche und abendliche Scores kombiniert (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-29: Analyse der Änderung von Baseline des Kratzschweregrads zu den 4-Wochen-Intervallen – Morgendliche und abendliche Scores kombiniert (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-30: Analyse der Änderung von Baseline beim wöchentlichen Score des Pruritus-Schweregrads – Morgendliche und abendliche Scores kombiniert (Albireo PRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-31: Analyse der Änderung von Baseline des Pruritus-Schweregrads zu den 4-Wochen-Intervallen – Morgendliche und abendliche Scores kombiniert (Albireo PRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-32: Analyse der Änderung von Baseline der zusammengefassten wöchentlichen Scores des Kratzschweregrads aus Albireo PRO und ObsRO – Morgendliche und abendliche Scores kombiniert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-33: Analyse der Änderung von Baseline der zusammengefassten wöchentlichen Scores des Kratzschweregrads aus Albireo PRO und ObsRO zu 4-Wochen-Intervallen – Morgendliche und abendliche Scores kombiniert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	125

Tabelle 4-34: Analyse der Änderung der Schlafparameter – Prozentsatz der Tage, an denen Blut aufgrund von Kratzen zu sehen ist) von Baseline zu 4-Wochen-Intervallen (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Tabelle 4-35: Analyse der Änderung der Schlafparameter – Prozentsatz der Tage mit Hilfe beim Einschlafen von Baseline zu 4-Wochen-Intervallen (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-36: Analyse der Änderung der Schlafparameter – Prozentsatz der Tage mit Notwendigkeit der Beruhigung in der Nacht von Baseline zu 4-Wochen-Intervallen (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-37: Analyse der Änderung der Schlafparameter – Prozentsatz der Tage, an denen eine Betreuungsperson beim Kind schlafen muss von Baseline zu 4-Wochen-Intervallen (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	134
Tabelle 4-38: Analyse der Änderung der Schlafparameter – Häufigkeit des nächtlichen Erwachens von Baseline zu 4-Wochen-Intervallen (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	137
Tabelle 4-39: Analyse der Änderung der Schlafparameter – Prozentsatz der Tage, an denen Medikamente eingenommen werden, um den Schlaf zu induzieren von Baseline zu 4-Wochen-Intervallen (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	139
Tabelle 4-40: Analyse der Änderung der Schlafparameter – Abendliche Beurteilung der Müdigkeit von Baseline zu 4-Wochen-Intervallen (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141
Tabelle 4-41: Analyse der Änderung der Schlafparameter – Einschlafschwierigkeiten von Baseline zu 4-Wochen-Intervallen (Albireo PRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
Tabelle 4-42: Analyse der Änderung der Schlafparameter – Durchschlafschwierigkeiten von Baseline zu 4-Wochen-Intervallen (Albireo PRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	147
Tabelle 4-43: Analyse der Änderung der Schlafparameter – Prozentsatz der Tage mit nächtlichem Aufwachen von Baseline zu 4-Wochen-Intervallen (Albireo PRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	149
Tabelle 4-44: Analyse der Änderung der Schlafparameter – Morgendliche Müdigkeit von Baseline zu 4-Wochen-Intervallen (Albireo PRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	151
Tabelle 4-45: Analyse der Änderung der Schlafparameter – Abendliche Müdigkeit von Baseline zu 4-Wochen-Intervallen (Albireo PRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	154
Tabelle 4-46: Operationalisierung von „Leberparameter“	157
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Leberparameter“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	158
Tabelle 4-48: Analyse der Veränderung der ALT-Konzentration (U/l) von Baseline zu Woche 4, 12 und 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	159
Tabelle 4-49: Analyse der Veränderung des Gesamtbilirubins (µmol/l) von Baseline zu Woche 4, 12 und 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	162

Tabelle 4-50: Analyse der Veränderung des Gesamtbilirubins (mg/dl) von Baseline zu Woche 4, 12 und 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	164
Tabelle 4-51: Analyse der Veränderung der AST-Konzentration (U/l) von Baseline zu Woche 4, 12 und 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	166
Tabelle 4-52: Analyse der Veränderung der GGT-Konzentration (U/l) von Baseline zu Woche 4, 12 und 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	168
Tabelle 4-53: Analyse der Änderung von Baseline zu Woche 24 im PELD/MELD aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	170
Tabelle 4-54: Analyse der Veränderung von Baseline zu Woche 24 des APRI-Scores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	172
Tabelle 4-55: Analyse der Veränderung von Baseline zu Woche 24 des FIB-4-Scores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	173
Tabelle 4-56: Analyse der Änderung der von Fibroscan® gemessenen Parametern der Leberfibrose (Lebersteifheit [kPa]) von Baseline bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	174
Tabelle 4-57: Analyse der Änderung der von Fibroscan® gemessenen Parameter der Leberfibrose (Controlled Attenuation [dB/m]) von Baseline bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	175
Tabelle 4-58: Operationalisierung von „Wachstumsparameter“	177
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Wachstumsparameter“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	177
Tabelle 4-60: Änderung der Wachstumsparameter von Baseline zu Woche 12 und 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	178
Tabelle 4-61: Operationalisierung von „Chirurgische Eingriffe“	184
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Chirurgische Eingriffe“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	184
Tabelle 4-63: Operationalisierung von „Gesamteindruck von Symptomen und Veränderungen (GIS/GIC)“	186
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamteindruck von Symptomen und Veränderungen GIS/GIC“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	187
Tabelle 4-65: Allgemeine Linderung der Pruritus-/Kratz-Symptome erfasst mittels PGIS (Patienten ≥ 8 Jahre) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	188
Tabelle 4-66: Allgemeine Linderung der Pruritus-/Kratz-Symptome erfasst mittels PGIC (Patienten ≥ 8 Jahre) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	190
Tabelle 4-67: Allgemeine Linderung der Pruritus-/Kratz-Symptome erfasst mittels CaGIS (Betreuungsperson) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	193
Tabelle 4-68: Allgemeine Linderung der Pruritus-/Kratz-Symptome erfasst mittels CaGIC (Betreuungsperson) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	195
Tabelle 4-69: Allgemeine Linderung der Pruritus-/Kratz-Symptome erfasst mittels CGIS (Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	198

Tabelle 4-70: Allgemeine Linderung der Pruritus-/Kratz-Symptome erfasst mittels CGIC (Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	200
Tabelle 4-71: Allgemeine Linderung der Schlaf-Symptome erfasst mittels PGIS (Patienten ≥ 8 Jahre) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	203
Tabelle 4-72: Allgemeine Linderung der Schlaf-Symptome erfasst mittels PGIC (Patienten ≥ 8 Jahre) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	205
Tabelle 4-73: Allgemeine Linderung der Schlaf-Symptome erfasst mittels CaGIS (Betreuungsperson) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	207
Tabelle 4-74: Allgemeine Linderung der Schlaf-Symptome erfasst mittels CaGIC (Betreuungsperson) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	210
Tabelle 4-75: Allgemeine Linderung der Schlaf-Symptome erfasst mittels CGIS (Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	212
Tabelle 4-76: Allgemeine Linderung der Schlaf-Symptome erfasst mittels CGIC (Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	215
Tabelle 4-77: Operationalisierung von „Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)“	218
Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	219
Tabelle 4-79: Analyse der Änderung des Gesamtscores des PedsQL (Kinderberichte ≥ 5 Jahre und Elternberichte) von Baseline zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	220
Tabelle 4-80: Analyse der Änderung des Gesamtscores des PedsQL Family Impact Module von Baseline zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	223
Tabelle 4-81: Analyse der Änderung der körperlichen Funktion des PedsQL Family Impact Module von Baseline zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	224
Tabelle 4-82: Analyse der Änderung der emotionalen Funktion des PedsQL Family Impact Module von Baseline zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	225
Tabelle 4-83: Analyse der Änderung der sozialen Funktion des PedsQL Family Impact Module von Baseline zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	227
Tabelle 4-84: Analyse der Änderung der kognitiven Funktion des PedsQL Family Impact Module von Baseline zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	228
Tabelle 4-85: Analyse der Änderung der Kommunikation des PedsQL Family Impact Module von Baseline zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	229
Tabelle 4-86: Analyse der Änderung der Sorgen des PedsQL Family Impact Module von Baseline zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	231
Tabelle 4-87: Analyse der Änderung der täglichen Aktivitäten des PedsQL Family Impact Module von Baseline zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	232
Tabelle 4-88: Analyse der Änderung des Familienverhältnisses des PedsQL Family Impact Module von Baseline zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	233

Tabelle 4-89: Operationalisierung von „Sicherheit“	236
Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	237
Tabelle 4-91: Zusammenfassung der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..	238
Tabelle 4-92: Zusammenfassung der milden, moderaten und schweren UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	242
Tabelle 4-93: Patienten mit ≥ 1 UE nach SOC und PT, Auftreten bei ≥ 10 % der Patienten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	245
Tabelle 4-94: Patienten mit ≥ 1 milden UE nach SOC und PT, Auftreten bei ≥ 10 % der Patienten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	259
Tabelle 4-95: Patienten mit ≥ 1 moderaten UE nach SOC und PT, Auftreten bei ≥ 10 % der Patienten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	269
Tabelle 4-96: Patienten mit ≥ 1 schweren UE nach SOC und PT, Auftreten bei ≥ 5 % der Patienten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	272
Tabelle 4-97: Patienten mit ≥ 1 SUE nach SOC und PT, Auftreten bei ≥ 5 % der Patienten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	280
Tabelle 4-98: Liste der eingeschlossenen Studien	293
Tabelle 4-99: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	294
Tabelle 4-100: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	295
Tabelle 4-101: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	295
Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	295
Tabelle 4-103: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	296
Tabelle 4-104: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	298
Tabelle 4-105: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	299
Tabelle 4-106: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	299
Tabelle 4-107: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	299
Tabelle 4-108: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	301
Tabelle 4-109: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	302
Tabelle 4-110: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	303

Tabelle 4-111: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	303
Tabelle 4-112: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	304
Tabelle 4-113: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	305
Tabelle 4-114: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	307
Tabelle 4-115: Charakterisierung der Studienpopulationen, demografische Charakteristika – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Kohorte 1 ¹	307
Tabelle 4-116: Charakterisierung der Studienpopulationen, demografische Charakteristika – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Kohorte 2 ¹	308
Tabelle 4-117: Charakterisierung der Studienpopulationen, krankheitsspezifische Charakteristika – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Kohorte 1 ¹	309
Tabelle 4-118: Charakterisierung der Studienpopulationen, krankheitsspezifische Charakteristika – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Kohorte 2 ¹	310
Tabelle 4-119: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	313
Tabelle 4-120: Operationalisierung der Endpunkte – weitere Untersuchungen: PEDFIC 2 .	314
Tabelle 4-121: Liste der eingeschlossenen Studien	322
Tabelle 4-122: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	341
Tabelle 4-123 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie PEDFIC 1	362
Tabelle 4-124 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie PEDFIC 2	378
Tabelle 4-125 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PEDFIC 1	391
Tabelle 4-126 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PEDFIC 2	403
Tabelle 4-127: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für die 70%ige Verringerung des s-BA-Spiegels von Baseline zu EOT oder des Erreichens eines Spiegels von < 70 µmol/l nach einer Behandlungsphase von 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (logistische Regression)	422
Tabelle 4-128: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für die 70%ige Verringerung des s-BA-Spiegels von Baseline zu EOT oder des Erreichens eines Spiegels von < 70 µmol/l nach einer Behandlungsphase von 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ohne Patienten mit einem Baseline-Wert von ≤ 70 µmol/l)	422
Tabelle 4-129: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für die 70%ige Verringerung des s-BA-Spiegels von Baseline zu EOT oder des Erreichens eines Spiegels von < 70 µmol/l nach einer Behandlungsphase von 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Tipping Point Analyse).....	423

Tabelle 4-130: Ergebnisse der Analyse der Veränderung des nüchternen s-BA-Spiegels (µg/ml) von Baseline zu Woche 4, 12 und 22 – 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	424
Tabelle 4-131: Ergebnisse der Analyse des Anteils positiver Pruritusbewertungen auf Patientenebene über den 24-wöchigen Behandlungszeitraum – Morgendliche und abendliche Scores kombiniert (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht-parametrische ANCOVA)	427
Tabelle 4-132: Ergebnisse der Analyse des Anteils positiver Pruritusbewertungen auf Patientenebene über den 24-wöchigen Behandlungszeitraum – Morgendliche und abendliche Scores kombiniert (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (bis zum letzten Berichtstag ¹).....	428
Tabelle 4-133: Ergebnisse der Analyse des Anteils positiver Pruritusbewertungen auf Patientenebene über den 24-wöchigen Behandlungszeitraum – Morgendliche und abendliche Scores kombiniert (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ohne Baseline-Score von 0 oder 1 ¹)	429
Tabelle 4-134: Ergebnisse der Analyse des Anteils positiver Pruritusbewertungen auf Patientenebene über den 24-wöchigen Behandlungszeitraum – Morgendliche und abendliche Scores kombiniert (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (basierend auf ungerundeten Baseline-Werten)	430
Tabelle 4-135: Ergebnisse für den Anteil der Responder für Pruritusbewertungen in den Wochen 12 und 24 basierend auf 2-wöchentlichen und monatlichen Ergebnissen – Morgendliche Scores (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	430
Tabelle 4-136: Ergebnisse für den Anteil der Responder für Pruritusbewertungen in den Wochen 12 und 24 basierend auf 2-wöchentlichen und monatlichen Ergebnissen – Abendliche Scores (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	432
Tabelle 4-137: Analyse des Anteils positiver Pruritusbewertungen auf Patientenebene über die Zeit – Morgendliche Scores (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	434
Tabelle 4-138: Analyse des Anteils positiver Pruritusbewertungen auf Patientenebene über die Zeit – Abendliche Scores (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	436
Tabelle 4-139: Analyse des Anteils positiver Pruritusbewertungen auf Patientenebene für jedes 4-Wochen-Intervall – Morgendliche Scores (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	437
Tabelle 4-140: Analyse des Anteils positiver Pruritusbewertungen auf Patientenebene für jedes 4-Wochen-Intervall – Abendliche Scores (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	439
Tabelle 4-141: Sensitivitätsanalyse der Veränderung des monatlichen Scores der Pruritusbewertungen von Baseline bis zum Ende der Behandlung – Durchschnitt der kombinierten morgendlichen und abendlichen Scores (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM mit multipler Imputation ¹).....	441
Tabelle 4-142: Sensitivitätsanalyse der Veränderung des monatlichen Scores der Pruritusbewertungen von Baseline bis zum Ende der Behandlung – Kombinierte	

schlechteste morgendliche und abendliche Scores (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM mit multipler Imputation ¹).....	443
Tabelle 4-143: Analyse der Veränderung des monatlichen Scores der Pruritusbewertungen von Baseline bis zum Ende der Behandlung –Durchschnitt der kombinierten morgendlichen und abendlichen Scores kombiniert (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Tipping Point Analyse).....	445
Tabelle 4-144: Analyse der Veränderung des monatlichen Scores der Pruritusbewertungen von Baseline bis zum Ende der Behandlung – Kombinierte schlechteste morgendliche und abendliche Scores (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Tipping Point Analyse)	446
Tabelle 4-145: Ergebnisse für die Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die während der 24-wöchigen Behandlung mehr als 50 % der Zeit eine positive Pruritusbewertung erhalten haben – Einzelergebnisse für morgendliche und abendliche Scores (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	447
Tabelle 4-146: Analyse der Änderung von Baseline beim wöchentlichen Score des Kratzschweregrads – Morgendliche Scores (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	449
Tabelle 4-147: Analyse der Änderung von Baseline beim wöchentlichen Score des Kratzschweregrads – Abendliche Scores (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	451
Tabelle 4-148: Analyse der Änderung von Baseline des Kratzschweregrads zu den 4-Wochen-Intervallen – Morgendliche Scores (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	453
Tabelle 4-149: Analyse der Änderung von Baseline des Kratzschweregrads zu den 4-Wochen-Intervallen – Abendliche Scores (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	455
Tabelle 4-150: Analyse der Änderung von Baseline beim wöchentlichen Score des Pruritus-Schweregrads – Morgendliche Scores (Albireo PRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	457
Tabelle 4-151: Analyse der Änderung von Baseline beim wöchentlichen Score des Pruritus-Schweregrads – Abendliche Scores (Albireo PRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	460
Tabelle 4-152: Analyse der Änderung von Baseline des Pruritus-Schweregrads zu den 4-Wochen-Intervallen – Morgendliche Scores (Albireo PRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	462
Tabelle 4-153: Analyse der Änderung von Baseline des Pruritus-Schweregrads zu den 4-Wochen-Intervallen – Abendliche Scores (Albireo PRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	464
Tabelle 4-154: Analyse der Änderung von Baseline der zusammengefassten wöchentlichen Scores des Kratzschweregrads aus Albireo PRO und ObsRO – Morgendliche Scores kombiniert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	466

Tabelle 4-155: Analyse der Änderung von Baseline der zusammengefassten wöchentlichen Scores des Kratzschweregrads aus Albireo PRO und ObsRO – Abendliche Scores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	468
Tabelle 4-156: Analyse der Änderung von Baseline der zusammengefassten wöchentlichen Scores des Kratzschweregrads aus Albireo PRO und ObsRO zu 4-Wochen-Intervallen – Morgendliche Scores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	471
Tabelle 4-157: Analyse der Änderung von Baseline der zusammengefassten wöchentlichen Scores des Kratzschweregrads aus Albireo PRO und ObsRO zu 4-Wochen-Intervallen –Abendliche Scores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	473
Tabelle 4-158: Punktzahl des Gesamtscores zu Baseline und Woche 24 des PedsQL nach Altersgruppen (Kinderberichte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	475
Tabelle 4-159: Änderungen der Punktzahl des Gesamtscores von Baseline zu Woche 24 des PedsQL nach Altersgruppen (Kinderberichte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	477
Tabelle 4-160: Punktzahl des Gesamtscores zu Baseline und Woche 24 des PedsQL nach Altersgruppen (Elternberichte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	478
Tabelle 4-161: Änderungen der Punktzahl des Gesamtscores von Baseline zu Woche 24 des PedsQL nach Altersgruppen (Elternberichte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	480
Tabelle 4-162: Punktzahl der körperlichen Funktion zu Baseline und Woche 24 des PedsQL nach Altersgruppen (Kinderberichte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	481
Tabelle 4-163: Änderungen der Punktzahl der körperlichen Funktion von Baseline zu Woche 24 des PedsQL nach Altersgruppen (Kinderberichte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	483
Tabelle 4-164: Punktzahl der körperlichen Funktion zu Baseline und Woche 24 des PedsQL nach Altersgruppen (Elternberichte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	484
Tabelle 4-165: Änderungen der Punktzahl der körperlichen Funktion von Baseline zu Woche 24 des PedsQL nach Altersgruppen (Elternberichte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	486
Tabelle 4-166: Punktzahl der emotionalen Funktion zu Baseline und Woche 24 des PedsQL nach Altersgruppen (Kinderberichte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	487
Tabelle 4-167: Änderungen der Punktzahl der emotionalen Funktion von Baseline zu Woche 24 des PedsQL nach Altersgruppen (Kinderberichte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	488
Tabelle 4-168: Punktzahl der emotionalen Funktion zu Baseline und Woche 24 des PedsQL nach Altersgruppen (Elternberichte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	489

Tabelle 4-169: Änderungen der Punktzahl der emotionalen Funktion von Baseline zu Woche 24 des PedsQL nach Altersgruppen (Elternberichte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	491
Tabelle 4-170: Punktzahl der sozialen Funktion zu Baseline und Woche 24 des PedsQL nach Altersgruppen (Kinderberichte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	492
Tabelle 4-171: Änderungen der Punktzahl der sozialen Funktion von Baseline zu Woche 24 des PedsQL nach Altersgruppen (Kinderberichte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	494
Tabelle 4-172: Punktzahl der sozialen Funktion zu Baseline und Woche 24 des PedsQL nach Altersgruppen (Elternberichte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	495
Tabelle 4-173: Änderungen der Punktzahl der sozialen Funktion von Baseline zu Woche 24 des PedsQL nach Altersgruppen (Elternberichte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	497
Tabelle 4-174: Punktzahl der schulischen Funktion zu Baseline und Woche 24 des PedsQL nach Altersgruppen (Kinderberichte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	498
Tabelle 4-175: Änderungen der Punktzahl der schulischen Funktion von Baseline zu Woche 24 des PedsQL nach Altersgruppen (Kinderberichte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	500
Tabelle 4-176: Punktzahl der schulischen Funktion zu Baseline und Woche 24 des PedsQL nach Altersgruppen (Elternberichte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	501
Tabelle 4-177: Änderungen der Punktzahl der schulischen Funktion von Baseline zu Woche 24 des PedsQL nach Altersgruppen (Elternberichte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	503

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Mittlere Veränderung des Kratzschweregrads von Baseline im zeitlichen Verlauf, gepoolte Analyse aus den Studien PEDFIC 1 und PEDFIC 2	27
Abbildung 4-2: Mittlere Veränderung der Schlafparameter von Baseline im zeitlichen Verlauf, gepoolte Analyse aus den Studien PEDFIC 1 und PEDFIC 2	28
Abbildung 4-3: Mittlere Veränderung der Z-Scores für Größe und Gewicht von Baseline im zeitlichen Verlauf, gepoolte Analyse aus den Studien PEDFIC 1 und PEDFIC 2	32
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	302
Abbildung 4-6: Mittlere Veränderung des Kratzschweregrads von Baseline im zeitlichen Verlauf, gepoolte Analyse aus den Studien PEDFIC 1 und PEDFIC 2	330
Abbildung 4-7: Mittlere Veränderung der Schlafparameter von Baseline im zeitlichen Verlauf, gepoolte Analyse aus den Studien PEDFIC 1 und PEDFIC 2	331
Abbildung 4-8: Mittlere Veränderung der Z-Scores für Größe und Gewicht von Baseline im zeitlichen Verlauf, gepoolte Analyse aus den Studien PEDFIC 1 und PEDFIC 2	335
Abbildung 4-9: Patienten-Flow-Chart (Studie PEDFIC 1)	377
Abbildung 4-10: Patienten-Flow-Chart (Studie PEDFIC 2)	389

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce (ehemals AMIS)	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenbewertungs-Verordnung
ANCOVA	Analysis of covariance (Kovarianzanalyse)
APRI	AST to platelet ratio index (AST/Thrombozyten-Ratio-Index)
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body-Mass-Index
BSEP	Bile salt export pump (Gallensalzexportpumpe)
CaGIC	Caregiver Global Impression of Change
CaGIS	Caregiver Global Impression of Symptoms
CGIC	Clinician Global Impression of Change
CGIS	Clinician Global Impression of Symptoms
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Clinical Study Report (klinischer Studienbericht)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
(e)CRF	(Electronic) Case Report Form ([elektronischer] Fallberichtsbogen)
eDiary	Electronic diary (elektronisches Tagebuch)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency (europäische Arzneimittelagentur)
EOT	End of Treatment (Behandlungsende)
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
FIB-4	Fibrose-4
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GIC	Global Impression of Change
GIS	Global Impression of Symptoms
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus

Abkürzung	Bedeutung
IBAT	Ileal bile acid transporter (ilealer Gallensäuretransporter)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
INR	International Normalized Ratio
ITT	Intention-to-Treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IWRS	Interaktives Web-Response-System
KI	Konfidenzintervall
LS	Least Squares (kleinste Quadrate)
Max.	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MELD	Model for End-stage Liver Disease
Min.	Minimum
MMRM	Mixed Model Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen)
MTC	Mixed Treatment Comparison
NAPPED	Natural course and Prognosis of PFIC and Effect of biliary Diversion
ObsRO	Observer Reported Outcome (betreuungspersonberichtetes Ergebnis)
OR	Odds Ratio
QoL	Quality of Life (Lebensqualität)
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PELD	Pediatric End-stage Liver Disease
PFIC	Progressive familiäre intrahepatische Cholestase
PFIC1	Progressive familiäre intrahepatische Cholestase Typ 1
PFIC2	Progressive familiäre intrahepatische Cholestase Typ 2
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Symptoms
PT	Preferred Term
PRO	Patient-Reported Outcome (patientenberichtetes Ergebnis)
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko

Abkürzung	Bedeutung
RoW	Rest of World (restliche Welt)
SAS®	Statistical Analysis System (statistische Software)
s-BA	Serum bile acid (Serumgallensäure)
SGB	Sozialgesetzbuch
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SMQ	Standardized MedDRA Query
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Designs
UDCA	Ursodeoxycholic acid (Ursodesoxycholsäure)
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal (obere Normwertgrenze)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Darstellung und Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Odevixibat bei der Behandlung von progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase (PFIC) bei Patienten ab einem Alter von 6 Monaten anhand patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit. Die einzelnen Komponenten der Fragestellung (Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientypen, Studiendauer) werden im Abschnitt 4.2.2 näher erläutert.

Bei Odevixibat handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden (Orphan Drug). Odevixibat hat am 17. Juli 2012 eine Orphan Drug Designation von der 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 11 SGB V über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind nicht zu erbringen [3].

Datenquellen

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, placebokontrollierten Phase III-Zulassungsstudie PEDFIC 1 sowie der supportiven offenen einarmigen Phase III-Extensionsstudie PEDFIC 2. Zur Identifikation relevanter Studien wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials sowie eine Suche in Studienregistern und auf der Internetseite des G-BA durchgeführt. Dabei wurden neben der Studie PEDFIC 1 keine weiteren relevanten randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) identifiziert. Als relevante weitere Untersuchung lieferte die Recherche die offene einarmige Studie PEDFIC 2. Das Vorgehen, die Suchstrategie und die Ergebnisse der Suchen sind in den entsprechenden Dossierabschnitten beschrieben (Abschnitt 4.2.3, 4.3.1 und 4.3.2.3 sowie Anhang 4-A und Anhang 4-B).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Relevante Studien wurden anhand definierter Einschlusskriterien für die Bewertung selektiert. Diese Kriterien grenzen die Studien hinsichtlich der Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkten, dem Studientyp und der Studiendauer ein. Die Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien in die vorliegende Nutzenbewertung fasst Tabelle 4-1 zusammen.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse der Studie PEDFIC 1 wurde auf der Basis der Vorgaben der Dossiervorlage gemäß dem Consolidated Standards of Reporting Trials-(CONSORT)-Statement 2010 (Items 2b bis 14b) durchgeführt (siehe Anhang 4-E, Tabelle 4-123) [4]. Für die Studie PEDFIC 2 erfolgte dies auf Basis des Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Designs (TREND)-Statement 2004 (Items 1 bis 21) (siehe Anhang 4-E, Tabelle 4-124) [5].

PEDFIC 1: Zunächst wurden die Verzerrungsaspekte der Studie PEDFIC 1 auf Studienebene nach den folgenden Aspekten untersucht: die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung, die Verblindung des Patienten sowie des Prüfarztes, die ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte. Im nächsten Schritt wurden die Verzerrungsaspekte der Studie PEDFIC 1 auf Endpunktebene anhand der folgenden Aspekte beurteilt: die Verblindung der Endpunkterheber/Endpunktbeurteiler, Umsetzung des Intention-to-Treat (ITT)-Prinzips, ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte. Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im 5. Kapitel der VerfO des G-BA entspricht die randomisierte Studie PEDFIC 1 der Evidenzstufe Ib [3]. Somit wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft.

PEDFIC 2: Die Studie PEDFIC 2 gilt aufgrund des Studiendesigns (offen, einarmig) sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als hoch verzerrt. Sie liefert dennoch wichtige Daten zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Odevixibat und wurde auch im Rahmen des Zulassungsprozesses berücksichtigt. Sie ist daher Bestandteil dieses Nutzenbewertungsdossiers. Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im 5. Kapitel der VerfO des G-BA entspricht die randomisierte Studie PEDFIC 1 der Evidenzstufe Ic [3].

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

Endpunktkategorie Mortalität

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

Betrachtet man ergänzend die Daten der Studie PEDFIC 2, in der mehr als ein Drittel der Patienten bereits für mehr als 48 Wochen Odevixibat erhalten haben (ca. 30 % sogar bereits für mindestens 60 Wochen), so sind auch in diesem weiteren Studienzeitraum keine Todesfälle aufgetreten. Setzt man diese Daten in Relation mit der bisher umfangreichsten Erhebung zum natürlichen Krankheitsverlauf bei Patienten mit PFIC Typ 1 und Typ 2 (Natural course and Prognosis of PFIC and Effect of biliary Diversion, NAPPED), in deren Rahmen während des Follow-Ups bereits 6 % der Patienten verstorben sind, so zeichnet sich für die Behandlung mit Odevixibat hier ein positiver Trend ab [6; 7].

Endpunktkategorie Morbidität

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

Serumgallensäure (s-BA)

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

Ergänzend zur Analyse des kombinierten Endpunktes sind die beiden Einzelkomponenten (70%ige Verringerung des s-BA-Spiegels von Baseline zu EOT sowie Erreichen eines s-BA-Spiegels von $< 70 \mu\text{mol/l}$ nach einer Behandlungsphase von 24 Wochen) jeweils separat ausgewertet worden. Die Analyse der beiden Einzelkomponenten bestätigte die Ergebnisse der Hauptanalyse. Außerdem wurden noch die Veränderungen des s-BA-Spiegels über die Zeit gemessen, welche die Ergebnisse des primären Endpunktes ebenfalls bestätigten. Zum Ende der Behandlung lag die Mittelwertdifferenz ($\mu\text{mol/l}$) für den Vergleich Odevixibat $40 \mu\text{g/kg/Tag}$ vs. Placebo bei -144,81 (95 %-KI: [-228,15; -61,46]). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,005$) und das Hedges' g lag vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs (-4,03; 95 %-KI: [-5,22; -2,84]), so dass es sich hierbei um einen relevanten Unterschied handelt. Für den Vergleich Odevixibat $120 \mu\text{g/kg/Tag}$ vs. Placebo zeigte sich ein ähnliches Ergebnis: Hier lag die Mittelwertdifferenz bei -95,25 (95 %-KI: [-182,77; -7,73]). Auch für diese Dosierung war der Unterschied statistisch signifikant ($p = 0,0168$) und das Hedges' g lag vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs (-2,56; 95 %-KI: [-3,51; -1,61]).

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

Der prognostische Wert des s-BA-Spiegels hinsichtlich des Überlebens der Patienten mit ihrer nativen Leber wurde für Patienten mit pädiatrischer familiärer intrahepatischer Cholestase vom Typ 1 und Typ 2 (PFIC1 bzw. PFIC2) bereits in einer Analyse zum natürlichen Krankheitsverlauf untersucht und bestätigt [6; 7]. Niedrige s-BA-Spiegel sind im Rahmen dieser Analyse mit einer größeren Wahrscheinlichkeit für ein Überleben der Patienten mit ihrer nativen Leber assoziiert gewesen [6; 7]. Dies unterstreicht die Wichtigkeit der Senkung der s-BA-Spiegel für PFIC-Patienten. Der s-BA-Spiegel steht mit der Pathogenese und dem

Verlauf der Erkrankung in unmittelbarem Zusammenhang und hat eine direkte Relevanz für den Patienten.

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

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

Mit Hilfe des von Albireo entwickelten Instruments Albireo PRO/ObsRO soll mittels patienten- und betreuungspersonberichteter Items zu den Parametern Pruritus, Kratzen und Schlaf der Einfluss von PFIC bzw. der Einfluss einer pharmakologischen Behandlung auf die PFIC-Symptomatik untersucht werden. Es handelt sich hierbei um ein valides und reliables Instrument zur Erhebung patientenrelevanter Parameter [8].

Analyse der positiven Pruritusbewertungen

Der sekundäre Hauptendpunkt der Studie PEDFIC 1 war der Anteil positiver Pruritusbewertungen auf Patientenebene über den 24-wöchigen Behandlungszeitraum basierend auf dem Albireo ObsRO. Für diesen Endpunkt zeigten sich für beide Dosen Odevixibat im Vergleich zu Placebo statistisch signifikante Verbesserungen des Pruritus. Der mittlere Anteil (Least Squares [LS] Means) positiver Pruritusbewertungen auf Patientenebene betrug 58,3 % bzw. 51,8 % in der Odevixibat-Gruppe mit 40 µg/kg/Tag bzw. 120 µg/kg/Tag verglichen mit 30,1 % in der Placebo-Gruppe. Die Mittelwertdifferenz für den Vergleich Odevixibat 40 µg/kg/Tag vs. Placebo war statistisch signifikant (LS Mean Differenz: 28,2; p = 0,0019) und das Hedges' g lag mit 3,20 (95 %-KI: [2,29; 4,10]) vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs. Somit ist der Unterschied hier statistisch signifikant und relevant. Für den Vergleich Odevixibat 120 µg/kg/Tag vs. Placebo gilt diese Aussage ebenfalls: Hier war die Mittelwertdifferenz auch statistisch signifikant (LS Mean Differenz: 21,7; p = 0,0163) und das Hedges' g lag mit 2,34 (95 %-KI: [1,52; 3,15]) außerhalb des Irrelevanzbereichs. Die ergänzend durchgeführten Analysen zu Woche 4 und Woche 12 bestätigen diese Ergebnisse.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Studie PEDFIC 2

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

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

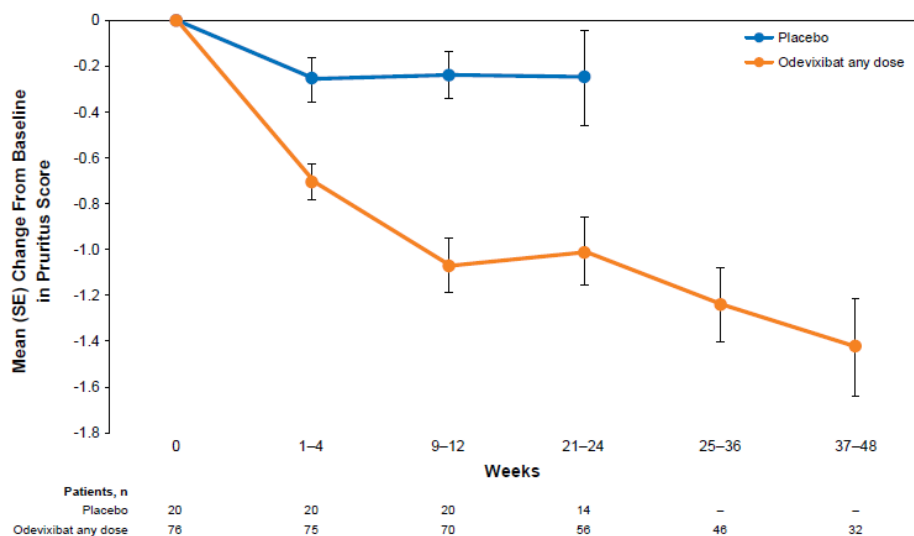


Abbildung 4-1: Mittlere Veränderung des Kratzschweregrads von Baseline im zeitlichen Verlauf, gepoolte Analyse aus den Studien PEDFIC 1 und PEDFIC 2

Abkürzungen: SE: Standard Error (Standardfehler)

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

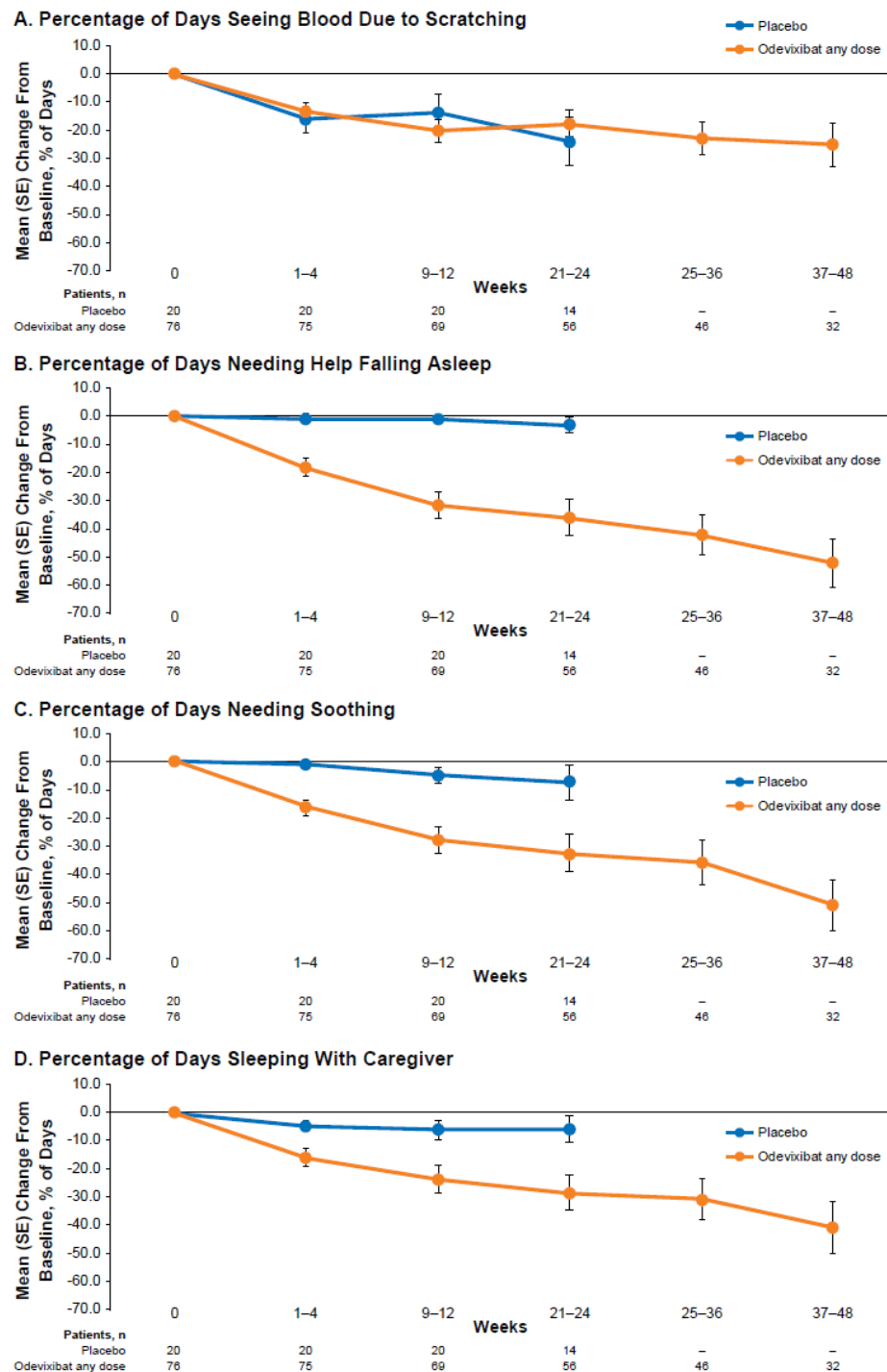


Abbildung 4-2: Mittlere Veränderung der Schlafparameter von Baseline im zeitlichen Verlauf, gepoolte Analyse aus den Studien PEDFIC 1 und PEDFIC 2
Abkürzungen: SE: Standard Error (Standardfehler)

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

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

Leberparameter

Biochemische Leberparameter

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

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

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

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

Setzt man diese Daten in Relation zu den bereits erwähnten Daten zum natürlichen Krankheitsverlauf aus NAPPED, stellt man insbesondere im Hinblick auf das Gesamtbilirubin und die AST-Konzentration fest, dass die Studienpopulation in PEDFIC 1 und die Populationen aus den NAPPED-Auswertungen hier nahezu identisch sind. Hinsichtlich des Alters und der untersuchten PFIC-Typen überlappen sich die Studien ebenfalls. Dies legt eine gewisse Vergleichbarkeit der Populationen hinsichtlich des Gesundheitszustandes der Leber nahe, so dass die Daten aus NAPPED geeignet sind für die darin beobachteten Ereignisse wie Tod oder chirurgische Eingriffe zum Zweck der Kontextualisierung für die Studie PEDFIC 1 herangezogen zu werden [6; 7].

Leberpathologie

Die Ergebnisse zu folgenden Parametern werden unter diesem Endpunkt zusammengefasst:

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

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

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

Studie PEDFIC 2

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

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

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

Wachstumsparameter

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

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

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

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

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

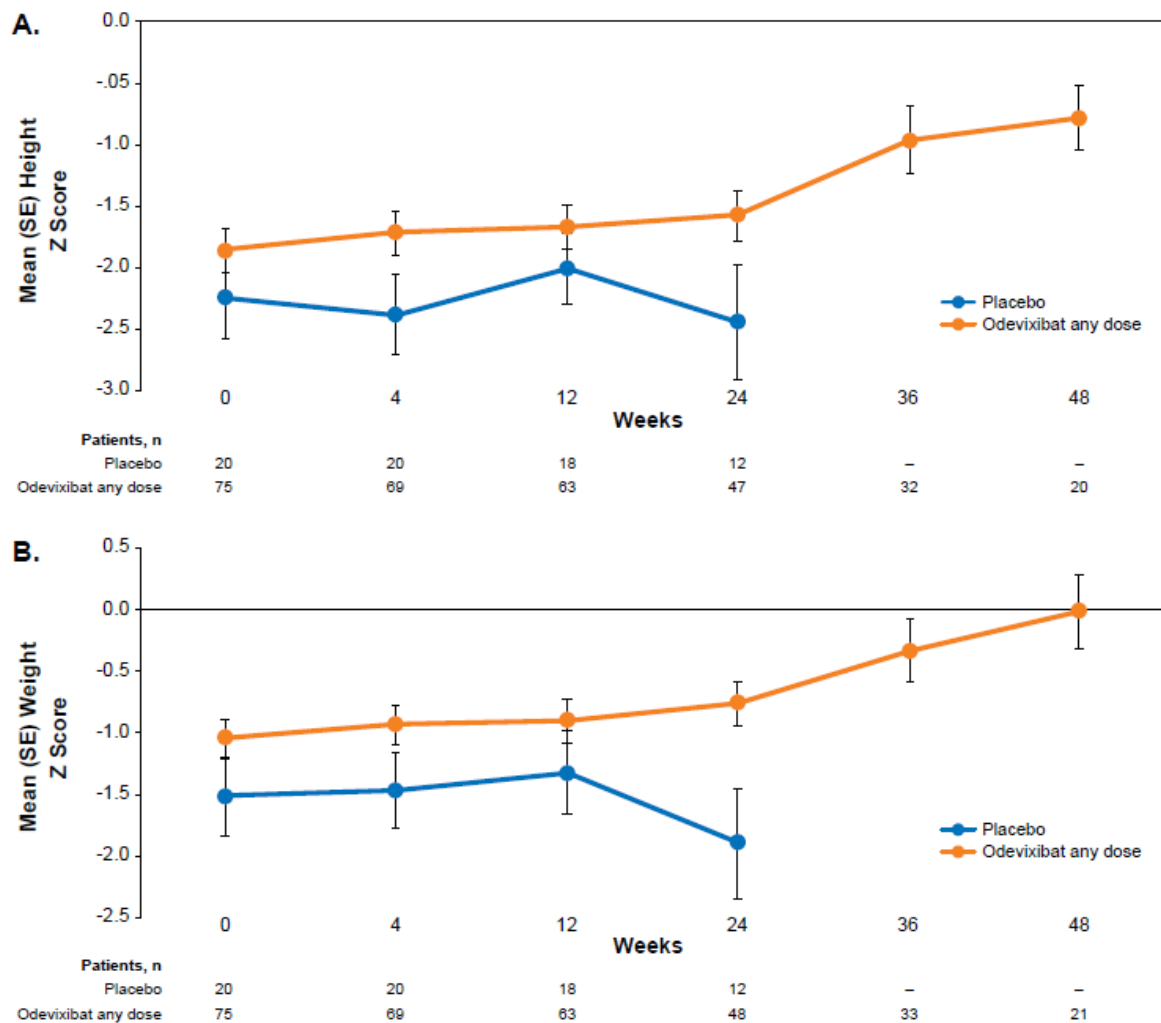


Abbildung 4-3: Mittlere Veränderung der Z-Scores für Größe und Gewicht von Baseline im zeitlichen Verlauf, gepoolte Analyse aus den Studien PEDFIC 1 und PEDFIC 2

Abkürzungen: SE: Standard Error (Standardfehler)

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

Chirurgische Eingriffe

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

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

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

Gesamteindruck von Symptomen und Veränderungen (GIS/GIC)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Endpunktkategorie Lebensqualität

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

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

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

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

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

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

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

Endpunktkategorie Sicherheit*Studie PEDFIC 1*

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

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

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

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

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

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

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

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

Gepoolte Analyse der Studien PEDFIC 1 und PEDFIC 2

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

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

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

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

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

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

- dem bislang ungedeckten medizinischen Bedarf bei der Behandlung von Patienten mit PFIC (siehe Modul 3),
- der Verringerung des s-BA-Spiegels und der Verbesserung der Pruritusbewertungen,
- der Verbesserung der Schlafparameter für Patienten basierend auf den Ergebnissen des Albireo ObsRO-Instruments,
- den Verbesserungen der Symptome in Bezug auf die Verringerung der Pruritus-Schwere und Verbesserungen der Schlafparameter erfasst mittels GIC,
- den Verbesserungen der Leber- und Wachstumsparameter sowie

- der guten Verträglichkeit von Odevixibat, wobei die meisten UE leicht bis mittelschwer und nicht dosislimitierend waren.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ziel des vorliegenden Dokuments ist die Darstellung und Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Odevixibat bei der Behandlung von PFIC bei Patienten ab einem Alter von 6 Monaten anhand patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit. Die einzelnen Komponenten der Fragestellung (Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientypen, Studiendauer) werden nachfolgend näher erläutert.

Patientenpopulation

Die zugelassene Indikation von Odevixibat umfasst Patienten ab einem Alter von 6 Monaten mit PFIC.

Intervention

Die Patienten erhielten Odevixibat in einer Dosis von 40 µg/kg/Tag oder 120 µg/kg/Tag oral über 24 Wochen (PEDFIC 1) bzw. in einer Dosis von 120 µg/kg/Tag oral über 72 Wochen (PEDFIC 2).

Vergleichstherapie

Aufgrund des Orphan Drug Status von Odevixibat müssen Nachweise über den medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V nicht erbracht werden. In der Studie PEDFIC 1 wurde Placebo als Vergleichstherapie verwendet, da es zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie keine zugelassenen pharmakologischen Therapieoptionen gab. Die Studie PEDFIC 2 enthielt keinen Vergleichsarm und wurden offen durchgeführt.

Endpunkte

Das Ausmaß des Zusatznutzens wurde anhand folgender Endpunkte hinsichtlich Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit bewertet:

Mortalität

- Gesamtmortalität

Morbidität

- Serumgallensäure (s-BA)
- Patienten- und betreuungspersonberichtete Angaben zu Pruritus, Kratzen und Schlafparametern (Albireo PRO/ObsRO)
- Leberparameter
- Wachstumsparameter
- Chirurgische Eingriffe
- Gesamteindruck von Symptomen und Veränderungen (GIS/GIC)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- PedsQL

Sicherheit

- UE
- SUE
- Milde, moderate und schwere UE
- SMQ „Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber“
- Studienabbruch bzw. Therapieunterbrechung aufgrund eines UE

Studientypen

Bei der Studie PEDFIC 1 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte Phase III-Studie. Die Extensionsstudie PEDFIC 2 war eine offene einarmige Phase III-Studie.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Um die für die Beantwortung der Fragestellung relevanten Studien zu selektieren, wurden Ein- und Ausschlusskriterien für die Population, die Intervention, die Vergleichstherapie, die Endpunkte, den Studientyp, den Publikationstyp sowie die Studiendauer definiert. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Berücksichtigung von Studien zur Nutzenbewertung von Odevixibat werden in Tabelle 4-1 zusammengefasst.

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1	Patientenpopulation	Patienten mit progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase (PFIC) im Alter ab 6 Monaten	Patientenpopulation abweichend	Zugelassene Population im betrachteten Anwendungsgebiet (Zielpopulation)
2	Intervention	Odevixibat nach Maßgabe der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels	Intervention abweichend	Der Einsatz von Odevixibat muss zulassungskonform erfolgen.
3	Vergleichstherapie	Es wurde aufgrund des Orphan Drug-Status keine Einschränkung vorgenommen.		
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu	Keine patientenrelevanten Endpunkte	Anforderungen von AM-NutzenV [9] und

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
		• Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogener Lebensqualität • Sicherheit		IQWiG Methodenpapier [10]
5	Studiendesign	Für RCT: Randomisierte kontrollierte Studien	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind. Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis-Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen	Studientyp mit der höchsten Ergebnissicherheit, siehe § 5 Abs. 3 VerfO [3]
		<u>Für weitere Untersuchungen:</u> Klinische Studien, interventionelle Studien, Beobachtungsstudien mit vorliegenden Ergebnissen	Nicht-interventionelle Studien Retrospektive Beobachtungsstudien, systematische Reviews, Meta-Analysen	Es sollten auch einarmige Studien eingeschlossen werden.
6	Studiendauer	≥ 24 Wochen	< 24 Wochen	Diese Studiendauer wird vom G-BA als mindestens notwendig erachtet [11]
7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit).	Anforderung gemäß VerfO des G-BA [3]
8	Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen	Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse	

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; PFIC: progressive familiäre intrahepatische Cholestase; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); VerfO: Verfahrensordnung			

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt

werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Eine bibliografische Literaturrecherche nach RCT wurde am 21.06.2021 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane Library durchgeführt. Es wurde eine Recherche durchgeführt, die sowohl für die Identifikation von RCT (Abschnitt 4.3.1.1) als auch von weiteren Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) geeignet ist. Die Treffer wurden anschließend nach den zur Fragestellung passenden Selektionskriterien bewertet.

In jeder Datenbank wurde eine angepasste Suchstrategie verwendet. Aufgrund der geringen Trefferzahl konnte auf einen Indikationsblock sowie die Verwendung von Filtern verzichtet werden. Auf Einschränkungen der Suchkriterien zu Studiendauer, Publikationszeitraum und Sprache wurde beim Design der Suchstrategien verzichtet.

Die jeweiligen Suchstrategien für die Suche sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche nach Studien zu oben genannter Fragestellung wurde entsprechend den Vorgaben in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, ehemals AMIS) durchgeführt. Eine komplette Suche wurde am 17.06.2021 in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken anhand separater Suchstrategien durchgeführt. Im Rahmen dieser Suchen wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen. Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf der Homepage des G-BA wurde zu den für diese Nutzenbewertung relevanten Studien mit dem Wirkstoff Odevixibat eine Suche gemäß den Anforderungen des G-BA durchgeführt.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Quellen wurden in einem ersten Schritt durch die verwendete Literaturverwaltungs-Software (Endnote X8) um etwaige Dubletten bereinigt. In einem weiteren Schritt wurden verbliebene Dubletten manuell aussortiert.

Die Selektion der Treffer erfolgte anhand ihres Titels und – sofern vorhanden – ihres Abstracts anhand der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Kriterien.

Die Selektion erfolgte durch zwei Personen unabhängig voneinander. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den zwei Personen aufgelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgt gemäß der Dossiervorlage zunächst auf Studienebene (endpunktübergreifend) und anschließend getrennt für jeden Endpunkt.

Für die Studien werden entsprechend der Dossiervorlage (insbesondere Anhang 4-F) folgende Punkte extrahiert und bewertet:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Grundlage für die Extraktion ist der jeweilige Studienbericht. Entsprechend der Bewertung wird das Verzerrungspotenzial der Studie als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene werden die folgenden Aspekte entsprechend den Vorgaben der Dossiervorlage (insbesondere Anhang 4-F) geprüft:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Auch für die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wird der jeweilige Studienbericht herangezogen. Das Verzerrungspotenzial wird für alle Endpunkte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt richtet sich zudem nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Es wurden die Studien PEDFIC 1 und PEDFIC 2 identifiziert und als relevant für die Bewertung eingeschlossen.

PEDFIC 1

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studie PEDFIC 1 wurde in Abschnitt 4.3.1 und den zugehörigen Anhängen dokumentiert. Die Bewertung erfolgt anhand des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart) und befindet sich im Anhang 4-E [4].

Die Methodik der Studie PEDFIC 1, die Interventionen und die Patientencharakteristika werden in Tabelle 4-7, Tabelle 4-8, Tabelle 4-9 und Tabelle 4-10 dargestellt.

PEDFIC 2

Angaben zum Design und zur Methodik der eingeschlossenen Studie PEDFIC 2 befinden sich in Abschnitt 4.3.2.3 und den zugehörigen Anhängen dokumentiert. Die Bewertung erfolgt anhand des TREND-Statements (Items 1 bis 21, Informationen aus dem TREND-Flow-Chart) und befindet sich im Anhang 4-E [5].

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Die Methodik der Studie PEDFIC 2, die Interventionen und die Patientencharakteristika werden in Tabelle 4-113, Tabelle 4-114, Tabelle 4-115, Tabelle 4-116, Tabelle 4-117 und Tabelle 4-118 dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Odevixibat im Anwendungsgebiet „Behandlung von progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase (PFIC)“ wird anhand der Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie PEDFIC 1 bewertet. Die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität werden auf Basis der ITT-Population ausgewertet. Die Endpunkte der Kategorien Mortalität und Sicherheit werden in der Sicherheitspopulation analysiert. Im Fall der Studie PEDFIC 1 sind die ITT-Population und die Sicherheitspopulation identisch.

Demografische und klinische Charakteristika der Studie PEDFIC 1

In der relevanten Studie werden die Patienten anhand der folgenden Patientencharakteristika beschrieben:

- Alter,
- Altersgruppe 1 (6 Monate bis 5 Jahre, 6 bis 12 Jahre, 13 bis 18 Jahre),

- Altersgruppe 2 (< 8 Jahre; ≥ 8 Jahre),
- Geschlecht (weiblich, männlich),
- Herkunft (weiß, asiatisch, schwarz, andere),
- Ethnie (hispanisch oder lateinamerikanisch, nicht-hispanisch oder lateinamerikanisch),
- Region (Europa, Rest der Welt (Rest of World, RoW), USA),
- Größe,
- Gewicht,
- BMI,
- Jahre seit der PFIC-Diagnose,
- PFIC-Typ (Typ 1, Typ 2),
- Pathologische Varianten identifiziert für *ABCB11* bzw. *ATP8B1*,
- Anamnese eines signifikanten Pruritus gemäß Prüfarztbericht,
- s-BA-Spiegel > 100 µmol/l innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening (ja, nein, nicht zutreffend),
- Baseline Einsatz von UDCA bzw. Rifampicin bzw. UDCA und/oder Rifampicin.

Patientenrelevante Endpunkte

Für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Odevixibat im vorliegenden Anwendungsgebiet werden Endpunkte der im SGB V § 35b und der AM-NutzenV genannten patientenrelevanten Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit anhand der Ergebnisse der ITT-Population bzw. Sicherheitspopulation der Studie PEDFIC 1 verwendet [9; 12; 13].

Mortalität

- Gesamtmortalität

Morbidität

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

- Wachstumsparameter
- Chirurgische Eingriffe
- Gesamteindruck von Symptomen und Veränderungen (GIS/GIC)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- PedsQL

Sicherheit

- UE
- SUE
- Milde, moderate und schwere UE
- SMQ „Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber“
- Studienabbruch bzw. Therapieunterbrechung aufgrund eines UE

Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung der Endpunkte**Mortalität*****Endpunkt: Gesamtmortalität***

Die Anzahl der Todesfälle wird im Rahmen der Sicherheitsendpunkte erhoben. Der Tod stellt ein unmittelbar patientenrelevantes Ereignis dar und Erhebungen zur Mortalität werden sowohl vom G-BA als auch vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als Endpunkt im Rahmen der Nutzenbewertung anerkannt.

Morbidität***Endpunkt: Serumgallensäure (s-BA)***

Der prognostische Wert des s-BA-Spiegels 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 [6; 7]. Niedrige s-BA-Spiegel sind im Rahmen dieser Analyse mit einer größeren Wahrscheinlichkeit für ein Überleben der Patienten mit ihrer nativen Leber assoziiert gewesen [6; 7]. Dies unterstreicht die Wichtigkeit der Senkung der s-BA-Spiegel für PFIC-Patienten. Der s-BA-Spiegel steht mit der Pathogenese und dem Verlauf der Erkrankung in unmittelbarem Zusammenhang und hat eine direkte Relevanz für den Patienten.

Die 70%ige Verringerung des s-BA-Spiegels von Baseline zu EOT oder das Erreichen eines s-BA-Spiegels von $< 70 \mu\text{mol/l}$ nach einer Behandlungsphase von 24 Wochen ist der primäre Endpunkt der Studie PEDFIC 1. Blutproben zur Analyse des s-BA-Spiegels wurden bei allen Studienvisiten entnommen. Die Patienten mussten vor der Probenentnahme mindestens 4 Stunden lang fasten (nur Wasseraufnahme war zulässig). Ausnahmen könnten für Säuglinge unter 12 Monaten gemacht werden, wenn sie nicht die vollen 4 Stunden fasten können. Ein zentrales Labor (ARUP Laboratories) führte die quantitative Bewertung der s-BA-Spiegel unter Verwendung eines validierten kommerziellen Enzymzyklustests (Diazyme Laboratories) durch.

Weitere Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes werden in Tabelle 4-15 dargestellt.

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

Die patienten- und betreuungspersonberichteten Angaben zu Pruritus, Kratzen und Schlafparametern (mittels Albireo PRO/ObsRO Instrument) stellten einen wichtigen sekundären Endpunkt der Studie PEDFIC 1 dar. Juckreiz (Pruritus) stellt neben erhöhten s-BA-Spiegeln das Leitsymptom der Erkrankung dar [14-16]. Der Pruritus ist sowohl für die betroffenen Kinder als auch deren Eltern das belastendste, auch als „quälend“ beschriebene Krankheitssymptom von PFIC [17]. Signifikanter unkontrollierbarer Pruritus führt zu Selbstverstümmelung der Haut durch Kratzen bis hin zu Blutungen, Schlafmangel, Gereiztheit, Aufmerksamkeitsstörungen und eingeschränkter Leistungsfähigkeit in der Schule – alles Ausprägungen, welche zu einer signifikanten Verschlechterung der Lebensqualität führen und gleichsam neben den Patienten auch deren Familien belasten [17-20]. Bei einigen Patienten führt der Pruritus bis hin zu suizidalen Gedanken [21]. Bei einem anhaltenden Pruritus ist eine Lebertransplantation die einzige verbliebene mögliche Intervention [14-16; 18], somit kommt der Linderung des Pruritus eine signifikante Bedeutung zu.

Der Albireo PRO/ObsRO basiert auf einem elektronischen Tagebuch (electronic diary, eDiary), welches die Patienten und/oder Betreuungsperson jeden Tag morgens und abends ausfüllen sollen. Das morgendliche Tagebuch sollte kurz nach dem Aufwachen des Patienten ausgefüllt werden und wurde verwendet, um den nächtlichen Pruritus- und Kratzschweregrad, Aspekte von Schlafstörungen sowie die Müdigkeit beim Aufwachen aufzuzeichnen (morgendliche Werte). Das abendliche Tagebuch sollte kurz vor dem Schlafengehen des Patienten ausgefüllt werden und den Schweregrad des Pruritus und des Kratzens sowie die Müdigkeit während des Tages aufzeichnen (abendliche Werte). Sowohl das morgendliche als auch das abendliche Tagebuch enthielten Albireo ObsRO und PRO Items.

Der PRO bestand aus 7 und der ObsRO aus 9 Fragen zu den Symptomkomplexen Pruritus, Kratzen und Schlaf. Die PRO Items mussten nur von Patienten ab einem Alter von 8 Jahren ausgefüllt werden. Bei Patienten im Alter von 8 bis 12 Jahren sollten die Betreuungspersonen die PRO Items zusammen mit dem Kind lesen und die Reaktion des Kindes erfassen. Den Betreuungspersonen sollte ein Leitfaden zur Verfügung gestellt werden, der standardisierte Erklärungen zu den PRO Items enthielt, falls der Patient verwirrt war oder eine Erklärung

benötigte. Die ObsRO Items wurden von den Betreuungspersonen aller Patienten ausgefüllt. Die Auswertung „Analyse des Anteils positiver Pruritusbewertungen auf Patientenebene über den 24-wöchigen Behandlungszeitraum“ ist der sekundäre Hauptendpunkt. Der Anteil der positiven Pruritusbewertungen auf Patientenebene über den 24-wöchigen Behandlungszeitraum ist definiert als ein Kratz-Score von ≤ 1 oder eine Verringerung um mindestens einen Punkt gegenüber Baseline des Albireo ObsRO Instruments. Die Reduktion um 1 Punkt wurde basierend auf einer verblindeten psychometrischen Analyse einer unabhängigen Gruppe als klinisch bedeutsam eingestuft.

Da es sich bei dem Albireo PRO/ObsRO um ein selbst entwickeltes Instrument handelt, wurden durch Albireo umfangreiche Untersuchungen zur Validität des Instruments durchgeführt. Es wurden die Inhaltsvalidität, die Reliabilität und Konstruktvalidität, die Änderungssensitivität sowie die klinische Relevanzschwelle untersucht [8].

Für die Etablierung der Inhaltsvalidität ist es zum einen wichtig, dass alle relevanten Patientenerfahrungen (d. h., Anzeichen, Symptome und/oder krankheitsbedingte funktionelle Einschränkungen) in die Messung einbezogen werden und dass die Beantworter (in diesem Fall die Patienten und deren Betreuungspersonen) die Anweisungen, Items und Antwortskalen des Instruments verstehen. Die wichtigsten Patientenerfahrungen von Patienten mit PFIC sowie anderen cholestatischen Lebererkrankungen wie dem Alagille-Syndrom wurden mit Hilfe eines Literaturreviews sowie von Interviews mit Klinikern, Betreuungspersonen und Patienten identifiziert. Diese Daten demonstrierten die Wichtigkeit des Einflusses des Pruritus auf das tägliche Leben der Patienten und zeigten, dass dieser insbesondere nachts äußerst belastend ist und zu gestörtem Schlaf und Fatigue führt. Nach Festlegung der PRO und ObsRO Pruritusbewertungen wurden weitere Interviews mit Patienten und Betreuungspersonen durchgeführt, um (a) das Verständnis von Patienten und Betreuungspersonen der Pruritusbewertungen zu evaluieren, (b) die Bewertungen entsprechend anzupassen, (c) Trainingsmaterial für die Verwendung in der Studie PEDFIC 1 zu entwickeln und (d) das Alter der Patienten zu ermitteln, welches für die Vervollständigung der PRO Items notwendig ist. Es wurde festgelegt, dass Patienten ab einem Alter von 8 Jahren in der Lage sind, die PRO Items auszufüllen. Insgesamt wurden 36 Interviews mit den Patienten und ihrer jeweiligen Betreuungsperson durchgeführt, davon 17 bei Patienten mit PFIC. Diese Interviews und Beratungen mit der Food and Drug Administration (FDA) sowie der EMA führten zu den finalen Versionen der Skalen wie sie in der Studie PEDFIC 1 eingesetzt wurden.

Die Reliabilität und Konstruktvalidität wurden unter Verwendung von Daten der Studie PEDFIC 1 evaluiert. Es konnten deutliche Korrelationen zwischen den morgendlichen und abendlichen Bewertungen der PRO Juckreiz-Items und den ObsRO Kratz-Items festgestellt werden, so dass eine Kombination der morgendlichen und abendlichen Daten zu einem täglichen Score möglich ist. Moderate bis deutliche Korrelationen der Ergebnisse mit denjenigen der PGIS, CaGIS und CGIS unterstützen die Konstruktvalidität. Ferner wurde auch eine Korrelation mit den Ergebnissen des PedsQL Family Modules festgestellt.

Die Änderungssensitivität wurde ebenfalls basierend auf den Daten der Studie PEDFIC 1 bewertet. Hier wurden die mittels GIC und GIS berichteten Ergebnisse zur Veränderung über die Zeit mit den Veränderungen der Pruritusbewertungen von Baseline zu Woche 21 – 24 verglichen. Hier konnte gezeigt werden, dass die PRO und ObsRO Bewertungen geeignet sind, eine Veränderung über die Zeit festzustellen.

Aufgrund der geringen Anzahl vorliegender PRO Bewertungen aus der Studie PEDFIC 1 konnte hier keine eindeutige klinische Relevanzschwelle festgelegt werden. Für die ObsRO Pruritusbewertungen zeigte sich unter Verwendung anker- und verteilungsbasierter Analysen, dass eine Veränderung um einen Punkt hinsichtlich der täglichen, morgendlichen und abendlichen ObsRO Scores als klinisch relevant anzusehen ist.

Weitere Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes werden in Tabelle 4-21 dargestellt.

Endpunkt: Leberparameter

Biochemische Leberparameter: Es werden die Ergebnisse für den sekundären Wirksamkeitsendpunkt der Änderungen von Baseline zu Woche 12 und 24 der ALT-Konzentration und die Ergebnisse für die explorativen Endpunkte der Änderungen von Baseline zu Woche 4 für die ALT-Konzentration und zu den Wochen 4, 12 und 24 für die AST- und GGT-Konzentration sowie Gesamtbilirubin dargestellt. Die genannten Leberparameter sind wichtige Indikatoren der Lebergesundheit der Patienten. Sie stellen für die Patienten relevante Parameter dar, da sie Aussagen über den Grad der Lebererkrankung erlauben.

Leberpathologie: Neben den biochemischen Laborparametern werden noch Ergebnisse zum PELD-Score für Patienten bis 12 Jahre/MELD-Score für Patienten ab 13 Jahren, zum APRI- und FIB-4-Score sowie zu den Ergebnissen des Fibroscan® (Parameter der Leberfibrose), sofern möglich, dargestellt. Die PELD/MELD-Scores werden verwendet, um den relativen Schweregrad und die Überlebenswahrscheinlichkeit von Kindern, die auf eine Lebertransplantation warten, abzuschätzen. Bei den Scores APRI und FIB-4 handelt es sich um Marker der Fibrose. Fibroscan®-Messungen wurden durchgeführt, um das Stadium der Fibrose und den Grad der Steatose zu bestimmen. Zusammengenommen repräsentieren alle diese Parameter den Grad der ggf. bereits vorliegenden Schädigung der Leber aufgrund von PFIC und sind somit direkt patientenrelevant.

Weitere Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes werden in Tabelle 4-46 dargestellt.

Endpunkt: Wachstumsparameter

Die Veränderung des Wachstums wird von Baseline zu verschiedenen Zeitpunkten nach Beginn der Behandlung gemessen und als lineares Wachstumsdefizit (Größe/Länge für Alter, Gewicht für Alter und BMI) im Vergleich zur Standardwachstumskurve definiert (Z-Score, Standardabweichung vom 50. Perzentil). Diese anthropometrischen Parameter werden insbesondere bei Kindern mit charakteristischen krankheitsbedingten Wachstumsstörungen als patientenrelevante krankheitsbedingte Morbiditätsparameter bewertet.

Weitere Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes werden in Tabelle 4-58 dargestellt.

Endpunkt: Chirurgische Eingriffe

Die Anzahl der Patienten, die sich einer chirurgischen Gallendiversion oder einer Lebertransplantation unterziehen, war ein sekundärer Endpunkt der Studie PEDFIC 1. Chirurgische Interventionen sind dann indiziert, wenn der Pruritus trotz medikamentöser Behandlung anhält und/oder Wachstumsverzögerung und Mangelzustände eine chirurgische Intervention unerlässlich machen. Insbesondere die Schwere des Pruritus spielt hierbei eine entscheidende Rolle. Bei PFIC-Patienten mit schwerem Pruritus wird eine chirurgische Gallendiversion durchgeführt, um die systemischen Gallensäuren durch Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs zu senken und so den Pruritus zu verringern [22]. Ein Teil der Patienten, bei denen eine chirurgische Gallendiversion durchgeführt wurde, weist weiterhin einen erhöhten s-BA-Spiegel und Pruritus auf. Eine Lebertransplantation wird in der Regel als Option verwendet, wenn die medikamentöse Behandlung und/oder chirurgische Gallendiversion versagt haben und Leberinsuffizienz oder anhaltender unkontrollierter Pruritus vorliegen. Insgesamt stellen alle aufgeführten chirurgischen Eingriffe aufgrund der damit assoziierten Folgen und Komplikationen (beispielsweise ein dauerhaftes Stoma bei der chirurgischen Gallendiversion oder lebenslange Immunsuppression im Fall einer Lebertransplantation) patientenrelevante Ereignisse im Krankheitsgeschehen der PFIC dar. Daher wird die Anzahl der Patienten, die sich chirurgischen Eingriffen unterziehen, als ein patientenrelevanter Endpunkt definiert.

Weitere Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes werden in Tabelle 4-61 dargestellt.

Endpunkt: Gesamteindruck von Symptomen und Veränderungen (GIS/GIC)

Bei der Bewertung des Gesamteindrucks von Symptomen und Veränderungen basierend auf den Erhebungen von GIC und GIS handelt es sich um einen explorativen Endpunkt der Studie PEDFIC 1. Patienten (≥ 8 Jahre), Betreuungspersonen und Prüfarzte führen die GIC- und die GIS-Bewertungen zu verschiedenen Zeitpunkten durch. Folgende Versionen von GIC und GIS stehen zur Verfügung:

- Für Patienten: PGIC, PGIS
- Für Betreuungspersonen: CaGIC, CaGIS
- Für Ärzte: CGIC, CGIS

Die GIC-Items bewerten die Veränderung des Pruritus (PGIC), des Kratzens (CaGIC und CGIC) und des Schlafes (PGIC, CaGIC und CGIC) seit Beginn der Einnahme der Studienmedikation. Die GIS-Items bewerten die Veränderung des Pruritus (PGIS), des Kratzens (CaGIS und CGIS) und des Schlafes (PGIS, CaGIS und CGIS) in der vergangenen Woche. Betreuungspersonen und Arzt vervollständigten die jeweils zutreffende Version für alle Patienten. Die PGIC/PGIS wurde nur von Patienten ≥ 8 Jahre ausgefüllt. Die Einschätzung des Patienten hinsichtlich der Änderung seines Gesundheitszustands und der Symptome wird als patientenrelevant bewertet. In Anbetracht der jungen Patientenpopulation kommt jedoch insbesondere auch dem CaGIC/CaGIS eine bewertungsrelevante Bedeutung zu.

Weitere Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes werden in Tabelle 4-63 dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt: *Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)*

Betreuungspersonen und gegebenenfalls auch die Patienten wurden gebeten, den PedsQL-Fragebogen auszufüllen. Je nach Alter des Kindes wurden verschiedene Versionen des PedsQL-Fragebogens verwendet. Die Betreuungspersonen wurden zusätzlich gebeten, das PedsQL Family Impact Module auszufüllen, mit dem die Auswirkungen pädiatrischer chronischer Erkrankungen auf Eltern und Familie gemessen werden sollen. Der PedsQL-Fragebogen ist ein gut erforschtes Instrument zur Messung der Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen mit chronischen Krankheiten mit ausreichender Testqualität. Die Lebensqualität von PFIC-Patienten kann als unmittelbar patientenrelevant angesehen werden.

Weitere Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes werden in Tabelle 4-77 dargestellt.

Sicherheit

Endpunkt: *Unerwünschte Ereignisse*

Die unerwünschten Ereignisse im Rahmen einer Studie werden erfasst, um das Sicherheitsprofil und das Nutzen-Risiko-Verhältnis eines Arzneimittels zu ermitteln. Das Auftreten von UE kann zu einer Verkürzung der Lebenserwartung, Erhöhung der Morbidität oder Beeinträchtigung der Lebensqualität führen, wodurch die Patientenrelevanz des Endpunktes unmittelbar gegeben ist.

Ein UE ist definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einem eingeschlossenen Patienten, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation besteht. Ein UE kann daher jedes klinisch signifikante ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen, Symptom oder jede Krankheit sein, die auftrat, sobald ein Patient in die Studie aufgenommen wurde, bis der Patient aus der Studie entlassen wurde, unabhängig davon, ob das UE mit der Studienmedikation zusammenhängt oder nicht. Im Rahmen der Sicherheitsdokumentation wurde die Anzahl aller unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, der unerwünschten Ereignisse, die zum Studienabbruch bzw. zur Therapieunterbrechung führten, und der milden, moderaten und schweren unerwünschten Ereignisse erfasst. Alle UE werden anhand MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 23.0 kodiert und nach SOC und PT zusammengefasst.

Weitere Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes werden in Tabelle 4-89 dargestellt.

Statistik

Statistische Tests für die Analysen des primären Wirksamkeitsendpunkts und des sekundären Hauptwirksamkeitsendpunkts wurden mit einer einseitigen Gesamtfehlerrate vom Typ I von 0,025 durchgeführt, adjustiert für zwei Vergleiche zwischen jedem aktiven Arm und der Kontrolle. Alle anderen sekundären Endpunkte für Behandlungsvergleiche wurden nicht für die Multiplizität adjustiert und es wurden nominelle p-Werte angegeben. Bei Bedarf wurden zweiseitige 95 %-KI berechnet. Bei Analysen, die hinsichtlich der Stratifizierungsfaktoren

(PFIC-Typ und Alterskategorie) adjustiert wurden, wurden Patienten mit einem Alter von < 6 Monaten aufgrund eines imputierten Geburtsdatums (d. h., basierend auf den behördlichen Vorgaben in Ländern, in denen das Geburtsdatum nicht berichtet werden darf) in die Alterskategorie „6 Monate bis 5 Jahre“ eingruppiert.

Kontinuierliche Variablen werden unter Verwendung deskriptiver Statistiken zusammengefasst, einschließlich der Anzahl der Patienten mit Wert (n), Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum. Absolute und relative Häufigkeiten (in Prozent) wurden zur Beschreibung von kategoriellen Variablen verwendet. Sofern nötig wurden für dichotome Endpunkte zusätzlich die gemäß Dossiervorlage geforderten Effektmaße Odds Ratio, relatives Risiko und Risikodifferenz berechnet. Für die Studie PEDFIC 2 werden aufgrund des Nicht-Vorhandenseins eines Vergleichsarms im Wesentlichen nur deskriptive Statistiken dargestellt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.

primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Da nur ein RCT sowie eine offene einarmige Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Odevixibat vorliegen, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Die nachfolgend beschriebenen Sensitivitätsanalysen waren nur für die Studie PEDFIC 1 präspezifiziert.

Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Serumgallensäure (s-BA)

Es wurden folgende Sensitivitätsanalysen unter Verwendung der ITT-Population vordefiniert und durchgeführt:

- Logistische Regressionsanalyse für die 70%ige Verringerung des s-BA-Spiegels von Baseline zu EOT oder des Erreichens eines s-BA-Spiegels von $< 70 \mu\text{mol/l}$ nach einer Behandlungsphase von 24 Wochen
- Analyse ohne Patienten, deren Ausgangswert $\leq 70 \mu\text{mol/l}$ betrug für die 70%ige Verringerung des s-BA-Spiegels von Baseline zu EOT oder des Erreichens eines s-BA-Spiegels von $< 70 \mu\text{mol/l}$ nach einer Behandlungsphase von 24 Wochen
- Tipping Point Analyse für die 70%ige Verringerung des s-BA-Spiegels von Baseline zu EOT oder des Erreichens eines s-BA-Spiegels von $< 70 \mu\text{mol/l}$ nach einer Behandlungsphase von 24 Wochen

Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „Patienten- und betreuungspersonberichtete Angaben zu Pruritus, Kratzen und Schlafparametern (Albireo PRO/ObsRO)“

Es wurden folgende Sensitivitätsanalysen unter Verwendung der ITT-Population vordefiniert und durchgeführt:

Analyse des Anteils positiver Pruritusbewertungen auf Patientenebene über den 24-wöchigen Behandlungszeitraum – Albireo ObsRO (morgendliche und abendliche Scores kombiniert):

- Sensitivitätsanalyse basierend auf einer nichtparametrischen Kovarianzanalyse (analysis of covariance, ANCOVA) unter Verwendung von Rangwerten
- Sensitivitätsanalyse inklusive der Daten bis zum letzten Berichtstag
- Sensitivitätsanalyse ohne Baseline-Mittelwerte zum Pruritus von 0 oder 1
- Sensitivitätsanalyse basierend auf dem ungerundeten Pruritus Baseline-Wert über den 24-wöchigen Behandlungszeitraum

Analyse des Anteils positiver Pruritusbewertungen auf Patientenebene für jedes 4-Wochen-Intervall (morgendliche und abendliche Scores kombiniert) – Albireo ObsRO:

- Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model Repeated Measures, MMRM) mit mehreren Imputationen zur Veränderung der monatlichen Pruritusbewertungen basierend auf dem Durchschnitt der morgendlichen und abendlichen Scores

- MMRM mit mehreren Imputationen zur Veränderung der monatlichen Pruritusbewertungen basierend auf dem schlechtesten der morgendlichen und abendlichen Scores
- Tipping Point Analyse der Veränderung der monatlichen Pruritusbewertungen gegenüber Baseline basierend auf dem Durchschnitt der morgendlichen und abendlichen Scores
- Tipping Point Analyse der Veränderung der monatlichen Pruritusbewertungen gegenüber Baseline basierend auf dem schlechtesten der morgendlichen und abendlichen Scores

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung ist die Anzahl der Patienten der ITT-Population in der Studie PEDFIC 1 zu gering, um die Mindestanforderung von 10 Patienten je resultierender Subgruppe bzw. bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen für die Darstellung der Subgruppen zu erfüllen. Daher werden im vorliegenden Dossier keine Subgruppenanalysen dargestellt.

Für die Studie PEDFIC 2 wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da es sich um eine einarmige offene Studie handelt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
PEDFIC 1	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen Finaler Datenschnitt: 28. Juli 2020	Odevixibat 40 µg/kg Körpergewicht einmal täglich, Odevixibat 120 µg/kg Körpergewicht einmal täglich, Placebo einmal täglich
RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-2 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information hat den Stand vom 21.06.2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-2 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	---
RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

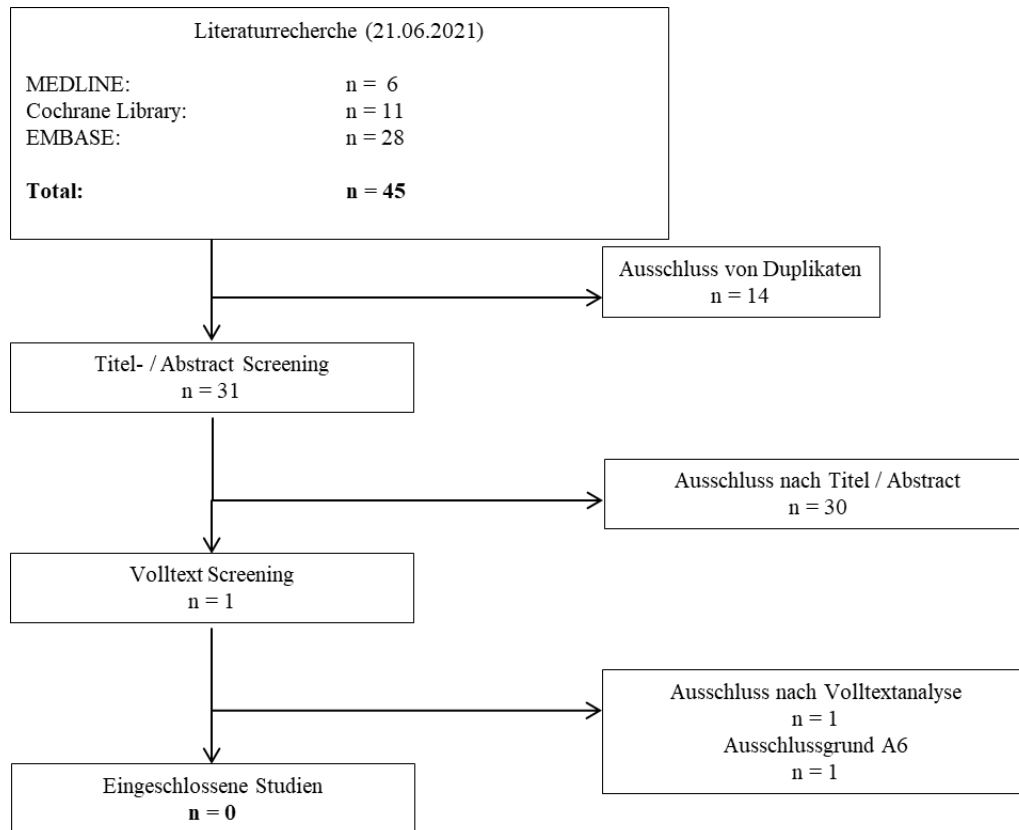


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche ergab insgesamt 39 Treffer. Nach Ausschluss von 14 Duplikaten wurden die verbleibenden 25 Publikationen von zwei Personen unabhängig voneinander basierend auf den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Relevanz selektiert. Nach dem Screening von Titel und Abstract wurden 24 Publikationen ausgeschlossen. Es wurde eine Publikation im Volltext gesichtet und letztlich als nicht relevant aufgrund einer zu kurzen Studiendauer ausgeschlossen.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-2) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
PEDFIC 1	<u>clinicaltrials.gov</u> : NCT03566238 [23] <u>EU-CTR</u> : 2017-002338-21 [24] <u>ICTRP</u> : EUCTR2017-002338-21 [25] NCT03566238 [26]	ja	nein	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; NCT: National Clinical Trial; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information hat den Stand vom 17.06.2021.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-2) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.	Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.	---	---	---
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information hat den Stand vom 17.06.2021.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 0 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
PEDFIC 1	ja	ja	nein	ja [27]	ja [23-26]	nein
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.	---	---	---	---	---	---
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
PEDFIC 1 (A4250-005)	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, Phase III	Patienten mit genetisch bestätigter Diagnose von PFIC1 oder PFIC2 im Alter von ≥ 6 Monaten bis ≤ 18 Jahren	Odevixibat 40 µg/kg/Tag = 23 Odevixibat 120 µg/kg/Tag = 19 Placebo = 20	Behandlung: Die Patienten erhielten 24 Wochen lang Odevixibat in einer Dosis von 40 µg/kg/Tag oder 120 µg/kg/Tag oder Placebo einmal täglich oral. Im Anschluss hatten die Patienten die Gelegenheit zur Teilnahme an einer 72-wöchigen Open-Label- Extensionsstudie (A4250-008), in der alle Patienten Odevixibat 120 µg/kg/Tag erhielten. Follow-Up: Dem 24-wöchigen Behandlungszeitraum schloss sich eine 4-wöchige Nachbeobachtung an. Datenschnitte:	33 Zentren: 17 Zentren in Europa (Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Vereinigtes Königreich); 8 Zentren in den USA und 8 Zentren in der restlichen Welt (RoW) (Australien, Kanada, Israel, Saudi-Arabien, Türkei)	Primärer Endpunkt: Anteil der Patienten, bei denen der nüchterne s-BA- Spiegel von Baseline bis zum Ende der Behandlung im Vergleich zu Placebo nach 24-wöchiger Behandlung um mindestens 70 % gesunken ist oder ein Niveau von ≤ 70 µmol/l erreicht Weitere Endpunkte: • Anteil der positiven Pruritusbewertungen auf Patientenebene • Veränderung des nüchternen s-BA-Spiegels • Veränderung der Serum- ALT-Konzentration, des Gesamtbilirubins, der Serum-AST- und GGT- Konzentration • Veränderung des Wachstums • Anteil der Responder für den Pruritus-Score • Änderung der Schlafparameter

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Finaler Datenschnitt: 28. Juli 2020		- Anzahl der Patienten, die sich einer chirurgischen Gallendiversion oder Lebertransplantation unterziehen - GIC/GIS - Änderung des Pruritus - Veränderung des Kratz-Scores - PELD/MELD-, APRI- und FIB-4-Scores - PedsQL Sicherheitsvariablen: - UE - SUE - Milde, moderate und schwere UE - SMQ „Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber“ - Studienabbruch bzw. Therapieunterbrechung aufgrund eines UE - Leberbedingte Dekompensationsergebnisse - Leber- und Gesamtmortalität

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ALT: Alanin-Aminotransferase; APRI: AST to Platelet Ratio Index (AST/Thrombozyten-Ratio-Index); AST: Aspartat-Aminotransferase; FIB-4: Fibrose-4; GGT: Gamma-Glutamyl-Transferase; GIC: Global Impression of Change; GIS: Global Impression of Symptoms; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MELD: Model for End-stage Liver Disease; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PELD: Pediatric End-stage Liver Disease; PFIC (1 bzw. 2): progressive familiäre intrahepatische Cholestase (Typ 1 bzw. 2); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RoW: Rest of World (restliche Welt); s-BA: serum bile acid (Serumgallensäure); SMQ: Standardized MedDRA Query; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Odevixibat 40 µg/kg/Tag	Odevixibat 120 µg/kg/Tag	Placebo	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
PEDFIC 1 (A4250-005)	Einmal tägliche Gabe von 40 µg/kg Odevixibat während des 24-wöchigen Behandlungszeitraums	Einmal tägliche Gabe von 120 µg/kg Odevixibat während des 24-wöchigen Behandlungszeitraums	Einmal tägliche Gabe des Matching- Placebos während des 24-wöchigen Behandlungszeitraums	Die Behandlung mit UDCA, Rifampicin und/oder Antihistaminika war zulässig, vorausgesetzt, die Dosierung war mindestens 4 Wochen vor dem Einschluss in die Studie stabil und während des gesamten Untersuchungszeitraums waren keine Dosisänderungen geplant.
RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); UDCA: ursodeoxycholic acid (Ursodesoxycholsäure)				

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen, demografische Charakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PEDFIC 1 Gruppe	Odevixibat 40 µg/kg/Tag N = 23	Odevixibat 120 µg/kg/Tag N = 19	Placebo N = 20
Alter (Jahre) MW (SD) Median (Min.; Max.)	3,86 (3,660) 3,20 (0,6; 15,9)	5,24 (4,188) 4,90 (1,0; 13,2)	3,75 (3,853) 2,80 (0,5; 15,0)
Altersgruppe 1, n (%) 6 Monate bis 5 Jahre 6 bis 12 Jahre 13 bis 18 Jahre	17 (73,9) 5 (21,7) 1 (4,3)	14 (73,7) 4 (21,1) 1 (5,3)	16 (80,0) 3 (15,0) 1 (5,0)
Altersgruppe 2, n (%) < 8 Jahre ≥ 8 Jahre	20 (87,0) 3 (13,0)	14 (73,7) 5 (26,3)	18 (90,0) 2 (10,0)
Geschlecht, n (%) Weiblich Männlich	12 (52,2) 11 (47,8)	11 (57,9) 8 (42,1)	8 (40,0) 12 (60,0)
Herkunft, n (%) Weiß ¹ Asiatisch Schwarz Andere	18 (78,3) 0 2 (8,7) 3 (13,0)	17 (89,5) 1 (5,3) 0 1 (5,3)	17 (85,0) 1 (5,0) 0 2 (10,0)
Ethnie, n (%) Hispanisch oder lateinamerikanisch Nicht-hispanisch oder lateinamerikanisch	0 23 (100,0)	0 19 (100,0)	1 (5,0) 19 (95,0)
Region, n (%) Europa RoW USA	13 (56,5) 8 (34,8) 2 (8,7)	10 (52,6) 6 (31,6) 3 (15,8)	12 (60,0) 5 (25,0) 3 (15,0)
Größe (cm) MW (SD) Median (Min.; Max.)	92,3 (20,15) 84,2 (66,5; 155,5)	98,5 (22,78) 93,5 (63,7; 146,5)	89,0 (24,37) 83,1 (65,0; 152,0)
Größe Z-Scores MW (SD) Median (Min.; Max.)	-1,45 (1,291) -1,52 (-3,6; 1,1)	-2,09 (1,620) -1,80 (-5,6; 0,4)	-2,26 (1,517) -2,02 (-4,7; 0,8)
Gewicht (kg) MW (SD) Median (Min.; Max.)	15,5 (9,81) 11,6 (7,2; 55,2)	17,6 (9,57) 14,9 (5,6; 39,9)	14,5 (9,79) 11,4 (5,7; 44,5)
Gewicht Z-Scores MW (SD) Median (Min.; Max.)	-0,74 (1,283) -0,36 (-3,9; 1,1)	-1,19 (1,503) -1,03 (-4,8; 1,4)	-1,52 (1,426) -1,07 (-4,3; 0,6)

Studie PEDFIC 1 Gruppe	Odevixibat 40 µg/kg/Tag N = 23	Odevixibat 120 µg/kg/Tag N = 19	Placebo N = 20
BMI (kg/m²) MW (SD) Median (Min.; Max.)	17,0 (1,82) 16,8 (13,5; 22,8)	16,9 (2,19) 16,5 (13,9; 23,0)	16,7 (1,59) 17,0 (13,4; 19,3)
BMI Z-Scores MW (SD) Median (Min.; Max.)	0,41 (0,913) 0,34 (-2,1; 2,5)	0,28 (1,192) 0,46 (-2,3; 2,0)	0,10 (1,377) 0,18 (-3,2; 1,8)
¹ Patienten aus Ländern des Nahen Ostens wurden in die Kategorie „Weiß“ aufgenommen. BMI: Body-Mass-Index; Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RoW: Rest of World (restliche Welt); SD: Standard Deviation (Standardabweichung)			

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen, krankheitsspezifische Charakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PEDFIC 1 Gruppe	Odevixibat 40 µg/kg/Tag N = 23	Odevixibat 120 µg/kg/Tag N = 19	Placebo N = 20
Jahre seit der PFIC-Diagnose ¹ MW (SD) Median (Min.; Max.)	2,28 (2,605) 1,50 (0,0; 9,0)	3,66 (3,824) 1,60 (-0,1; 11,9)	2,84 (3,627) 1,05 (-0,1; 13,3)
PFIC-Typ, n (%) Typ 1 Typ 2	7 (30,4) 16 (69,6)	5 (26,3) 14 (73,7)	5 (25,0) 15 (75,0)
Pathologische Varianten identifiziert für (jeweils n [%]): <i>ABCB11</i> <i>ATP8B1</i>	16 (69,6) 7 (31,8)	14 (73,7) 5 (26,3)	15 (75,0) 5 (25,0)
Anamnese eines signifikanten Pruritus gemäß Prüfarztbericht, n (%)	22 (95,7)	19 (100,0)	19 (95,0)
s-BA-Spiegel > 100 µmol/l innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening, n (%) Ja Nein Nicht zutreffend	16 (69,6) 6 (26,1) 1 (4,3)	14 (73,7) 2 (10,5) 3 (15,8)	12 (60,0) 2 (10,0) 6 (30,0)
Gabe zu Baseline von (jeweils n [%]): UDCA Rifampicin UDCA und/oder Rifampicin	19 (82,6) 13 (56,5) 21 (91,3)	13 (68,4) 11 (57,9) 15 (78,9)	18 (90,0) 17 (85,0) 19 (95,0)

Studie PEDFIC 1 Gruppe	Odevixibat 40 µg/kg/Tag N = 23	Odevixibat 120 µg/kg/Tag N = 19	Placebo N = 20
¹ Die Jahre seit der PFIC-Diagnose wurden basierend auf dem Datum der Diagnose der PFIC und dem Datum der Einwilligungserklärung berechnet. Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; PFIC: progressive familiäre intrahepatische Cholestase; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); s-BA: serum bile acid (Serumgallensäure); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); UDCA: ursodeoxycholic acid (Ursodesoxycholsäure)			

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Die randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Parallelgruppen-Studie PEDFIC 1 verglich die Wirksamkeit und Sicherheit von wiederholten täglichen Dosen von Odevixibat 40 µg/kg/Tag und Odevixibat 120 µg/kg/Tag über einen Zeitraum von 24 Wochen im Vergleich zu Matching-Placebo bei Kindern mit PFIC1 und PFIC2 (Tabelle 4-7) [27]. Die Studie umfasste eine Screeningphase von 35 bis 56 Tagen, gefolgt von einer Behandlungsphase von 24 Wochen und einer Follow-Up-Phase von 4 Wochen. Nach Ende der Screeningphase wurden geeignete Patienten am Tag 0 (Studienvisite 3) 1 : 1 : 1 auf die Arme Odevixibat 40 µg/kg/Tag, Odevixibat 120 µg/kg/Tag oder Matching-Placebo unter Verwendung der Stratifizierungsfaktoren PFIC-Typ und Alter randomisiert. Patienten, welche die Behandlungsphase und Studienvisite 9 (Tag 168) in der Studie PEDFIC 2 abgeschlossen hatten, wurden zur Teilnahme an der 72-wöchigen offenen Extensionsstudie PEDFIC 2 eingeladen, in der alle Patienten eine aktive Behandlung mit Odevixibat 120 µg/kg/Tag erhalten. Die Studie PEDFIC 2 dient der Bewertung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Odevixibat.

Die Patienten erhielten 24 Wochen lang Odevixibat oral in einer Dosis von 40 µg/kg/Tag oder 120 µg/kg/Tag oder Matching-Placebo. Eingeschlossen in die Studie wurden Kinder mit klinischer Diagnose von PFIC1 oder PFIC2 im Alter von ≥ 6 Monaten bis ≤ 18 Jahren mit einem Körpergewicht von über 5 kg. Der Patient musste eine genetisch bestätigte Diagnose von PFIC1 oder PFIC2 durch Identifizierung von biallelischen pathogenen Varianten der *ATP8B1*-

oder *ABCB11*-Gene aufweisen. Außerdem musste vor der Randomisierung ein erhöhter nüchterner s-BA-Spiegel vorliegen, d. h. ein nüchterner s-BA-Spiegel von $\geq 100 \mu\text{mol/l}$ als Durchschnitt von 2 Proben im Abstand von mindestens 7 Tagen (Studienvisite 1 und 2). Ferner musste der Patient auch einen signifikanten Pruritus in der Anamnese sowie in den 2 Wochen vor der Randomisierung einen Durchschnittswert von ≥ 2 (auf einer Skala von 0 bis 4) im Hinblick auf das von der Betreuungsperson beobachtete Kratzen im eDiary aufweisen.

Studienendpunkte

Das primäre Studienziel der Studie PEDFIC 1 für Europa war die 70%ige Verringerung des nüchternen s-BA-Spiegels oder das Erreichen eines nüchternen s-BA-Spiegels von $< 70 \mu\text{mol/l}$. Der sekundäre Hauptendpunkt war der Anteil der Patienten mit Erreichen einer positiven Pruritusbewertung. Als weitere Studienziele wurde die Wirkung von Odevixibat beispielsweise auf andere patientenrelevante PFIC-Symptome wie z. B. Kratzen und Schlafstörungen, aber auch auf Veränderungen von Leberparametern sowie der Lebensqualität untersucht. Die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Odevixibat war ebenfalls eines der Studienziele.

Demografische Charakteristika

Die demografischen Charakteristika waren zwischen den Behandlungsarmen der Studie PEDFIC 1 zum Großteil vergleichbar (Tabelle 4-9).

Die Studie umfasste eine überwiegend junge Patientenpopulation. Das mittlere Alter der Patienten in der Odevixibat-Gruppe 40 $\mu\text{g/kg/Tag}$ betrug 3,86 Jahre (Median: 3,20 Jahre) versus 3,75 Jahre (Median: 2,80 Jahre) im Placebo-Arm. Patienten in der Odevixibat-Gruppe 120 $\mu\text{g/kg/Tag}$ waren etwas älter (mittleres Alter: 5,24 Jahre; Median: 4,90 Jahre). In allen drei Behandlungsgruppen war die Gruppe der Patienten im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren am stärksten vertreten (Odevixibat 40 $\mu\text{g/kg/Tag}$: 73,9 %; Odevixibat 120 $\mu\text{g/kg/Tag}$: 73,7 %; Placebo: 80,0 %). Nur wenige Patienten waren älter als 8 Jahre (Odevixibat 40 $\mu\text{g/kg/Tag}$: 13,0 %; Odevixibat 120 $\mu\text{g/kg/Tag}$: 26,3 %; Placebo: 10,0 %).

Das Verhältnis zwischen weiblichen und männlichen Patienten war in den drei Behandlungsgruppen relativ ausgeglichen, wobei der Anteil weiblicher Patienten in den beiden Odevixibat-Gruppen höher ausfiel (Odevixibat 40 $\mu\text{g/kg/Tag}$: 52,2 % weibliche Patienten; Odevixibat 120 $\mu\text{g/kg/Tag}$: 57,9 % weibliche Patienten; Placebo: 40,0 % weibliche Patienten). Die Patienten waren in allen drei Behandlungsgruppen mehrheitlich weiß (Odevixibat 40 $\mu\text{g/kg/Tag}$: 78,3 %; Odevixibat 120 $\mu\text{g/kg/Tag}$: 89,5 %; Placebo: 85,0 %) und der Großteil stammte aus Europa (Odevixibat-Gruppe 40 $\mu\text{g/kg/Tag}$: 56,5 %; Odevixibat-Gruppe 120 $\mu\text{g/kg/Tag}$: 52,6 %; Placebo-Gruppe: 60,0 %).

Bedingt durch das etwas höhere Alter in der Odevixibat-Gruppe 120 $\mu\text{g/kg/Tag}$ waren hier die Werte für Körpergewicht, -größe und BMI im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen leicht erhöht. Das mittlere Körpergewicht betrug 15,5 kg in der Odevixibat-Gruppe 40 $\mu\text{g/kg/Tag}$ (Median: 11,6 kg) bzw. 17,6 kg in der Odevixibat-Gruppe 120 $\mu\text{g/kg/Tag}$ (Median: 14,9 kg). In der Placebo-Gruppe betrug das mittlere Gewicht der Patienten 14,5 kg (Median: 11,4 kg). Die Körpergröße betrug im Mittel 92,3 cm in der Odevixibat 40 $\mu\text{g/kg/Tag}$ -Gruppe (Median:

84,2 cm) bzw. 98,5 cm in der Odevixibat 120 µg/kg/Tag-Gruppe (Median: 93,5 cm). Die Patienten der Placebo-Gruppe waren durchschnittlich 89,0 cm groß (Median: 83,1 cm). Im Mittel hatten die Patienten einen BMI von 17,0 kg/m² in der Odevixibat 40 µg/kg/Tag-Gruppe (Median: 16,8 kg/m²) bzw. 16,9 kg/m² in der Odevixibat 120 µg/kg/Tag-Gruppe (Median: 16,5 kg/m²) im Vergleich zu 16,7 kg/m² in der Placebo-Gruppe (Median: 17,0 kg/m²).

Krankheitsspezifische Charakteristika

Mit Ausnahme der gleichzeitigen Anwendung von UDCA und Rifampicin waren die krankheitsspezifischen Charakteristika in allen Behandlungsgruppen ähnlich (Tabelle 4-10). Die mittlere Zeit bis zur PFIC-Diagnose betrug 2,28 Jahre in der Odevixibat 40 µg/kg/Tag-Gruppe (Median: 1,50 Jahre) bzw. 3,66 Jahre in der Odevixibat 120 µg/kg/Tag-Gruppe (Median: 1,60 Jahre) vs. 2,84 Jahre in der Placebo-Gruppe (Median: 1,05 Jahre). In allen Behandlungsarmen wiesen die Patienten mehrheitlich PFIC vom Typ 2 auf (Odevixibat 40 µg/kg/Tag: 69,6 %; Odevixibat 120 µg/kg/Tag: 73,7 %; Placebo: 75,0 %), somit sind mehrheitlich auch pathologische Varianten für *ABCB11* identifiziert worden.

Mit Ausnahme weniger Patienten hatten alle Patienten eine Anamnese eines signifikanten Pruritus gemäß Prüfarztbericht (Odevixibat 40 µg/kg/Tag: 95,7 %; Odevixibat 120 µg/kg/Tag: 100,0 %; Placebo: 95,0 %) und die meisten Patienten wiesen s-BA-Spiegel > 100 µmol/l innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening auf (Odevixibat 40 µg/kg/Tag: 69,6 %; Odevixibat 120 µg/kg/Tag: 73,7 %; Placebo: 60,0 %).

Die Mehrheit der Patienten (Odevixibat 40 µg/kg/Tag: 91,3 %; Odevixibat 120 µg/kg/Tag: 78,9 %; Placebo: 95,0 %) erhielt UDCA und/oder Rifampicin bei Studieneintritt. Zu Baseline war der Einsatz von UDCA mit 82,6 % (Odevixibat 40 µg/kg/Tag) bzw. 68,4 % (Odevixibat 120 µg/kg/Tag) vs. 90,0 % (Placebo) am höchsten verglichen mit Rifampicin (Odevixibat 40 µg/kg/Tag: 56,5 %; Odevixibat 120 µg/kg/Tag: 57,9 %; Placebo: 85,0 %).

Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie PEDFIC 1 auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienpopulation deckt die vorgesehene Zielpopulation ab und erfüllt die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika. Die Studie wurde an 33 Studienzentren weltweit durchgeführt und über die Hälfte der Studienzentren befand sich in Europa. Insgesamt stammten 15 % der Patienten aus Deutschland.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
PEDFIC 1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie PEDFIC 1 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde computerbasiert erzeugt. Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen erfolgte mit Hilfe eines interaktiven Web-Response-System (IWRS). Die Patienten wurden auf die drei Behandlungsarme Odevixibat 40 µg/kg/Tag, Odevixibat 120 µg/kg/Tag und Placebo mit einem Zuteilungsverhältnis von 1 : 1 : 1 randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach folgenden Faktoren: PFIC-Typ (Typ 1 und 2) und Alter (6 Monate bis 5 Jahre, 6 bis 12 Jahre und 13 bis ≤ 18 Jahre). Patienten und behandelnde Personen waren verblindet. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. Somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt/ Studie	PEDFIC 1
Mortalität	
– Gesamtmortalität	ja
Morbidität	
– Serumgallensäure (s-BA)	ja
– Patienten- und betreuungspersonberichtete Angaben zu Pruritus, Kratzen und Schlafparametern (Albireo PRO/ObsRO)	ja
– Leberparameter	ja
– Wachstumsparameter	ja
– Chirurgische Eingriffe	ja
– Gesamteindruck von Symptomen und Veränderungen (GIS/GIC)	ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
– PedsQL	ja
Sicherheit	
– UE	ja
– SUE	ja
– Milde, moderate und schwere UE	ja
– SMQ „Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber“	ja
– Studienabbruch bzw. Therapieunterbrechung aufgrund eines UE	ja
GIC: Global Impression of Change; GIS: Global Impression of Symptoms; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; ObsRO: Observer Reported Outcome (betreuungspersonberichtetes Ergebnis); PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PRO: Patient-Reported Outcome (patientenberichtetes Ergebnis); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); s-BA: serum bile acid (Serumgallensäure); SMQ: Standardized MedDRA Query; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher

Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT**4.3.1.3.1.1.1 Gesamtmortalität**

Tabelle 4-13: Operationalisierung von „Gesamtmortalität“

Studie	Operationalisierung
PEDFIC 1	Die Anzahl der Todesfälle wird im Rahmen der Sicherheitsendpunkte erhoben.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PEDFIC 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Somit kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

In der Studie PEDFIC 1 traten keine Todesfälle auf.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur ein RCT sowie eine offene einarmige Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Odevixibat vorliegen, wird keine Meta-Analyse durchgeführt. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

4.3.1.3.1.2.1 Serumgallensäure (s-BA) – RCT

Tabelle 4-15: Operationalisierung von „Serumgallensäure (s-BA)“

Studie	Operationalisierung
PEDFIC 1	Die 70%ige Verringerung des s-BA-Spiegels von Baseline zu EOT oder das Erreichen eines s-BA-Spiegels von $< 70 \mu\text{mol/l}$ nach einer Behandlungsphase von 24 Wochen ist der primäre Endpunkt der Studie PEDFIC 1. <u>Erhebung:</u> Blutproben zur Analyse des s-BA-Spiegels wurden bei allen Studienvisiten entnommen. Die Patienten mussten vor der Probenentnahme mindestens 4 Stunden lang fasten (nur Wasseraufnahme war zulässig). Ausnahmen könnten für Säuglinge unter 12 Monaten gemacht werden, wenn sie nicht die vollen 4 Stunden fasten können. Für jede Visite, bei der das Ergebnis einer s-BA-Probe nicht berichtet werden konnte, wurde eine zusätzliche außerplanmäßige Visite für eine Wiederholungsprobe angefordert. Alle s-BA Ergebnisse während des Behandlungszeitraums und des Follow-Ups waren verblindet. Ein zentrales Labor (ARUP Laboratories) führte die quantitative Bewertung der s-BA-Spiegel unter Verwendung eines validierten kommerziellen Enzymzyklustests (Diazyme Laboratories) durch. <u>Analyse:</u> Die Analyse erfolgte in der ITT-Population. Alle statistischen Analysen wurden mit SAS® Version 9.4 oder höher durchgeführt. Statistische Tests wurden mit einer einseitigen Gesamtfehlerquote vom Typ I von 0,025 durchgeführt, angepasst für zwei Vergleiche zwischen jedem aktiven Arm und der Kontrolle. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels OR und RR und den dazugehörigen zweiseitigen 95 %-KI mit p-Wert dargestellt sowie mittels RD und den dazugehörigen zweiseitigen 95 %-KI. Stratifiziert wurde nach PFIC-Typ (Typ 1 vs. Typ 2). Zusätzlich werden die folgenden Endpunkte betreffend der s-BA der Studie PEDFIC 1 dargestellt: • 70%ige Verringerung des s-BA-Spiegels von Baseline zu EOT • Erreichens eines s-BA-Spiegels von $< 70 \mu\text{mol/l}$ nach einer Behandlungsphase von 24 Wochen • Änderungen des nüchternen s-BA-Spiegels von Baseline zu Woche 4, 12 und 22 – 24
EOT: End of Treatment (Behandlungsende); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PFIC: progressive familiäre intrahepatische Cholestase; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SAS®: Statistical Analysis System (statistische Software); s-BA: serum bile acid (Serumgallensäure)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Serumgallensäure (s-BA)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PEDFIC 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); s-BA: serum bile acid (Serumgallensäure)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Da Änderungen der gemessenen s-BA dazu führen könnten, dass die Zuordnung eines Patienten zu Placebo oder Odevixibat offenbart wird, wurden die s-BA-Spiegel von einem Zentrallabor bestimmt. Der Prüfarzt, die Patienten und der Sponsor blieben für die Ergebnisse verblindet. Somit kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Serumgallensäure (s-BA)“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Serumgallensäure (s-BA)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Primäre Analyse

Tabelle 4-17: Ergebnisse für die 70%ige Verringerung des s-BA-Spiegels von Baseline zu EOT oder des Erreichens eines s-BA-Spiegels von < 70 µmol/l nach einer Behandlungsphase von 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
n (%) [95 %-KI] ¹	10 (43,5) [23,19; 65,51]	4 (21,1) [6,05; 45,57]	0 (0) [0,00; 16,84]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	0,441 [0,2361; 0,6464]	0,216 [-0,0050; 0,4380]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	Nb [4,228; Nb]	Nb [1,002; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁴	0,0015	0,0174	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	Nb [Nb; Nb]	Nb [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---

¹ Das exakte Clopper-Pearson-KI wird für n (%) der Responder angegeben.

² Miettinen-Nurminen-Score KI für RD mit Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren

³ Das exakte KI wird basierend auf Vollset, Hirji und Elashoff (1991) [28] angegeben, adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren.

⁴ Cochran-Mantel-Haenszel-Test

⁵ Greenland und Robins (1985) [29], adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren

⁶ Adjustierter p-Wert, berechnet aus dem 95 %-KI

Hinweis: Für OR und RR bedeutet ein Wert > 1 einen Vorteil für Odevixibat, ein Wert < 1 einen Vorteil für Placebo.

EOT: End of Treatment (Behandlungsende); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Responder; Nb: nicht berechenbar; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; s-BA: serum bile acid (Serumgallensäure)

Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]

Tabelle 4-18: Ergebnisse für die 70%ige Verringerung des s-BA-Spiegels von Baseline zu EOT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
n (%) [95 %-KI] ¹	10 (43,5) [23,19; 65,51]	4 (21,1) [6,05; 45,57]	0 (0) [0,00; 16,84]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	0,441 [0,2361; 0,6464]	0,216 [-0,0050; 0,4380]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	Nb [4,228; Nb]	Nb [1,002; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁴	0,0015	0,0174	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	Nb [Nb; Nb]	Nb [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---
¹ Das exakte Clopper-Pearson-KI wird für n (%) der Responder angegeben. ² Miettinen-Nurminen-Score KI für RD mit Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren ³ Das exakte KI wird basierend auf Vollset, Hirji und Elashoff (1991) [28] angegeben, adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren. ⁴ Cochran-Mantel-Haenszel-Test ⁵ Greenland und Robins (1985) [29], adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren ⁶ Adjustierter p-Wert, berechnet aus dem 95 %-KI Hinweis: Für OR und RR bedeutet ein Wert > 1 einen Vorteil für Odevixibat, ein Wert < 1 einen Vorteil für Placebo. EOT: End of Treatment (Behandlungsende); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Responder; Nb: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; s-BA: serum bile acid (Serumgallensäure) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-19: Ergebnisse für das Erreichen eines s-BA-Spiegels von < 70 µmol/l nach einer Behandlungsphase von 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
n (%) [95 %-KI] ¹	10 (43,5) [23,19; 65,51]	4 (21,1) [6,05; 45,57]	0 (0) [0,00; 16,84]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	0,441 [0,2361; 0,6464]	0,216 [-0,0050; 0,4380]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	Nb [4,228; Nb]	Nb [1,002; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁴	0,0015	0,0174	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	Nb [Nb; Nb]	Nb [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---
¹ Das exakte Clopper-Pearson-KI wird für n (%) der Responder angegeben. ² Miettinen-Nurminen-Score KI für RD mit Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren ³ Das exakte KI wird basierend auf Vollset, Hirji und Elashoff (1991) [28] angegeben, adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren. ⁴ Cochran-Mantel-Haenszel-Test ⁵ Greenland und Robins (1985) [29], adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren ⁶ Adjustierter p-Wert, berechnet aus dem 95 %-KI Hinweis: Für OR und RR bedeutet ein Wert > 1 einen Vorteil für Odevixibat, ein Wert < 1 einen Vorteil für Placebo. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Responder; Nb: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; s-BA: serum bile acid (Serumgallensäure) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Die Behandlung mit Odevixibat führte in den beiden Dosen von 40 µg/kg/Tag und 120 µg/kg/Tag bei den Patienten zu statistisch signifikanten Verbesserungen des s-BA-Spiegels im Vergleich zu Placebo (Tabelle 4-17). Nach 24-wöchiger Behandlung betrug der Anteil der Patienten mit einer Verringerung des s-BA-Spiegels um mindestens 70 % gegenüber dem Ausgangswert oder einem Wert von ≤ 70 µmol/l bei Patienten in der Odevixibat-Gruppe 40 µg/kg/Tag 43,5 % bzw. 21,1 % in der Odevixibat-Gruppe 120 µg/kg/Tag. In der Placebo-Gruppe erreichte keiner der Patienten die Responderkriterien für diesen Endpunkt. Der Vergleich zwischen Placebo und den beiden Odevixibat-Gruppen auf Basis des OR ist jeweils statistisch signifikant (Odevixibat-Gruppe 40 µg/kg/Tag: OR: Nb; 95 %-KI: [4,228; Nb]; p = 0,0015; Odevixibat-Gruppe 120 µg/kg/Tag: OR: Nb; 95 %-KI: [1,002; Nb]; p = 0,0174).

Ergänzend zur Analyse des kombinierten Endpunktes sind die beiden Einzelkomponenten (70%ige Verringerung des s-BA-Spiegels von Baseline zu EOT sowie Erreichen eines s-BA-Spiegels von $< 70 \mu\text{mol/l}$ nach einer Behandlungsphase von 24 Wochen) jeweils separat ausgewertet worden. Die Analyse der beiden Einzelkomponenten bestätigte die Ergebnisse der Hauptanalyse (Tabelle 4-18; Tabelle 4-19).

Für den kombinierten Endpunkt wurden außerdem Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Deren Ergebnisse bestätigen insgesamt die Ergebnisse der Hauptanalyse. Die einzelnen Ergebnisse der verschiedenen Sensitivitätsanalysen werden in Anhang 4-G dargestellt (Tabelle 4-127, Tabelle 4-128 und Tabelle 4-129).

Weitere Analysen

Tabelle 4-20: Ergebnisse der Analyse der Veränderung des nüchternen s-BA-Spiegels ($\mu\text{mol/l}$) von Baseline zu Woche 4, 12 und 22 – 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 $\mu\text{g/kg/Tag}$	120 $\mu\text{g/kg/Tag}$	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Baseline			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	254,46 (114,358)	249,18 (150,189)	247,53 (100,328)
Median (Min.; Max.)	228,00 (76; 605)	188,50 (36; 599,5)	254,50 (56,5; 435)
Woche 4			
n (%)	21 (91,3)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	173,95 (128,416)	190,16 (138,135)	254,25 (138,597)
Median (Min.; Max.)	206,00 (5; 432)	227,00 (2; 451)	238,00 (2; 572)
Änderung von Baseline zu Woche 4			
n (%)	21 (91,3)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	-86,60 (150,234)	-59,03 (119,513)	6,73 (68,829)
Median (Min.; Max.)	-62,00 (-598; 181)	-38,50 (-383; 134)	1,50 (-98,5; 161,5)
LS Mean (SE) ¹	-86,24 (30,374)	-58,95 (31,681)	7,22 (32,036)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-93,46 (32,875) [-159,43; -27,49]	-66,17 (33,805) [-134,04; 1,70]	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
1-seitiger p-Wert ¹	0,0032	0,0279	---
Hedges' g [95 %-KI]	-3,00 [-3,89; -2,10]	-2,08 [-2,86; -1,30]	---
% Änderung von Baseline zu Woche 4			
n (%)	21 (91,3)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	-33,14 (45,957)	-21,65 (54,525)	-1,75 (35,778)
Median (Min.; Max.)	-20,86 (-98,8; 72,1)	-24,77 (-99; 108,9)	0,41 (-96,5; 52,5)
Woche 12			
n (%)	20 (87,0)	16 (84,2)	17 (85,0)
MW (SD)	142,00 (143,945)	160,63 (128,230)	245,35 (128,544)
Median (Min.; Max.)	152,00 (2; 575)	148,50 (3; 425)	237,00 (11; 528)
Änderung von Baseline zu Woche 12			
n (%)	20 (87,0)	16 (84,2)	17 (85,0)
MW (SD)	-113,70 (169,992)	-106,44 (164,802)	7,44 (101,378)
Median (Min.; Max.)	-101,75 (-600; 190,5)	-68,25 (-394,5; 112)	15,00 (-198; 221,5)
LS Mean (SE) ¹	-103,47 (33,801)	-94,16 (36,413)	7,87 (36,223)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-111,34 (39,710) [-190,92; -31,75]	-102,02 (41,909) [-186,00; -18,05]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0035	0,0091	---
Hedges' g [95 %-KI]	-3,19 [-4,16; -2,22]	-2,81 [-3,77; -1,85]	---
% Änderung von Baseline zu Woche 12			
n (%)	20 (87,0)	16 (84,2)	17 (85,0)
MW (SD)	-43,42 (48,536)	-33,63 (52,623)	4,88 (52,050)
Median (Min.; Max.)	-44,45 (-99,2; 49,5)	-42,39 (-98,2; 54)	7,24 (-80,5; 140,6)
Woche 22 – 24			
n (%)	18 (78,3)	16 (84,2)	15 (75,0)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
MW (SD)	105,81 (113,991)	188,31 (142,385)	256,24 (125,563)
Median (Min.; Max.)	34,75 (1; 327)	183,00 (2,5; 447,5)	247,00 (21,7; 465)
Änderung von Baseline zu Woche 22 – 24			
n (%)	18 (78,3)	16 (84,2)	15 (75,0)
MW (SD)	-141,53 (164,399)	-83,69 (184,450)	13,08 (96,368)
Median (Min.; Max.)	-115,75 (-596,5; 54)	-68,75 (-536; 231)	-1,00 (-155; 173)
LS Mean (SE) ¹	-122,26 (34,737)	-72,70 (37,136)	22,55 (37,395)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-144,81 (41,454) [-228,15; -61,46]	-95,25 (43,522) [-182,77; -7,73]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0005	0,0168	---
Hedges' g [95 %-KI]	-4,03 [-5,22; -2,84]	-2,56 [-3,51; -1,61]	---
% Änderung von Baseline zu Woche 22 – 24			
n (%)	18 (78,3)	16 (84,2)	15 (75,0)
MW (SD)	-54,53 (47,971)	-19,42 (64,927)	8,77 (54,631)
Median (Min.; Max.)	-78,50 (-98,7; 28)	-29,13 (-98,4; 111,1)	-0,52 (-61,7; 155,3)
¹ Die Analyse basierte auf einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) mit Baseline-Daten zum nüchternen s-BA-Spiegel als Kovariate und Behandlungsgruppe, Studienvsiste, Interaktion von Behandlung zu Besuch, Interaktion von Behandlung zu Studienbeginn und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixe Effekte unter Verwendung der beobachteten Daten. KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MMRM: Mixed Model Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Messung; PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); s-BA: serum bile acid (Serumgallensäure); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Die zeitlichen Veränderungen des nüchternen s-BA-Spiegels stimmten mit der Responder-Analyse über die Zeit überein und zeigten eine rasche Verbesserung der s-BA-Spiegel zu Woche 4 mit einer kontinuierlichen Verbesserung bis Woche 8 und einem relativen Plateau danach (Tabelle 4-20). Die mittleren s-BA-Spiegel waren zu Studienbeginn in allen Behandlungsgruppen mit 254,5 µmol/l (Odevixibat-Gruppe 40 µg/kg/Tag), 249,2 µmol/l (Odevixibat-Gruppe 120 µg/kg/Tag) und 247,5 µmol/l (Placebo-Gruppe) extrem erhöht. Die mittleren Abnahmen gegenüber Baseline waren bei mit Odevixibat behandelten Patienten durchweg größer als bei Placebo-Patienten, bei denen im Wesentlichen keine relevanten Veränderungen des s-BA-Spiegels gegenüber Baseline beobachtet wurden. Zudem waren die mittleren Veränderungen gegenüber Baseline über die Behandlungszeit in den beiden Odevixibat-Dosisgruppen vergleichbar. Zum Ende der Behandlung lag die Mittelwertdifferenz (µmol/l) für den Vergleich Odevixibat 40 µg/kg/Tag vs. Placebo bei -144,81 (95 %-KI: [-228,15; -61,46]). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,0005$) und das Hedges' g lag vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs (-4,03; 95 %-KI: [-5,22; -2,84]), so dass es sich hierbei um einen relevanten Unterschied handelt. Für den Vergleich Odevixibat 120 µg/kg/Tag vs. Placebo zeigte sich ein ähnliches Ergebnis: Hier lag die Mittelwertdifferenz bei -95,25 (95 %-KI: [-182,77; -7,73]). Auch für diese Dosierung war der Unterschied statistisch signifikant ($p = 0,0168$) und das Hedges' g lag vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs (-2,56; 95 %-KI: [-3,51; -1,61]).

Die Ergebnisse zur Veränderung des nüchternen s-BA-Spiegels in µg/ml werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt (Tabelle 4-130).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur ein RCT sowie eine offene einarmige Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Odevixibat vorliegen, wird keine Meta-Analyse durchgeführt. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von „Patienten- und betreuungspersonberichtete Angaben zu Pruritus, Kratzen und Schlafparametern (Albireo PRO/ObsRO)“

Studie	Operationalisierung
PEDFIC 1	Angaben zu Pruritus (PRO), Kratzen (ObsRO) und Schlafparametern (PRO und ObsRO) wurden zweimal täglich mit Hilfe eines eDiary erfasst. Bei dem Endpunkt „Patienten- und betreuungspersonberichtete Angaben zu Pruritus, Kratzen und Schlafparametern (Albireo PRO/ObsRO)“ handelte es sich um einen wichtigen sekundären Endpunkt der Studie PEDFIC 1, die Auswertung „Analyse des Anteils positiver Pruritusbewertungen auf Patientenebene über den 24-wöchigen Behandlungszeitraum“ ist der sekundäre Hauptendpunkt. <u>Erhebung:</u> Die Patienten und/oder die Betreuungsperson sollten das eDiary jeden Tag morgens und abends ausfüllen. Das morgendliche Tagebuch sollte kurz nach dem Aufwachen des Patienten ausgefüllt werden und wurde verwendet, um den nächtlichen Pruritus- und Kratzschweregrad, Aspekte von Schlafstörungen sowie die Müdigkeit beim Aufwachen aufzuzeichnen (morgendliche Werte). Das abendliche Tagebuch sollte kurz vor dem Schlafengehen des Patienten ausgefüllt werden und den Schweregrad des Pruritus und des Kratzens sowie die Müdigkeit während des Tages aufzeichnen (abendliche Werte). Sowohl das morgendliche als auch das abendliche Tagebuch enthielten Albireo ObsRO und PRO Items. Der PRO bestand aus 7 Fragen, die nachfolgend beschrieben werden. Für die Fragen gab es zwei verschiedene Antwortformate: Bewertungsskalen für die Fragen 1, 2, 3 und 5 des morgendlichen Tagebuchs und für die Fragen 1 und 2 des abendlichen Tagebuchs (z. B. 0 = kein Juckreiz, 1 = ein wenig Juckreiz, 2 = mittlerer Juckreiz, 3 = ausgeprägter Juckreiz, 4 = schlimmster Juckreiz) und eine binäre Antwort für Frage 4 des morgendlichen Tagebuchs (d. h. nein oder ja). Bei den Bewertungsskalen zeigten höhere Bewertungen ein höheres Maß an Pruritus, Schlafstörungen und Müdigkeit an. <u>PRO morgendliches Tagebuch:</u> 1. Wie schlimm war dein schlimmster Juckreiz, seit du letzte Nacht zu Bett gegangen bist? 2. Wie schwer war es, letzte Nacht wegen deines Juckreizes einzuschlafen? 3. Wie schwer war es, letzte Nacht wegen deines Juckreizes durchzuschlafen? 4. Bist du letzte Nacht wegen des Juckreizes aufgewacht? 5. Wie müde fühlst du dich heute Morgen? <u>PRO abendliches Tagebuch:</u> 1. Wie schlimm war dein schlimmster Juckreiz, seit du heute Morgen aufgewacht bist? 2. Wie müde warst du, seit du heute Morgen aufgewacht bist? Der ObsRO bestand aus 9 Fragen, die nachfolgend beschrieben werden. Für die Fragen gab es drei verschiedene Antwortformate: Bewertungsskalen für die Fragen 1 und 2 des morgendlichen und abendlichen Tagebuchs (z. B. 0 = kein Kratzen, 1 = ein wenig Kratzen, 2 = mittleres Kratzen, 3 = ausgeprägtes Kratzen, 4 = schlimmstmögliches Kratzen), binäre Antworten für die Fragen 2, 3, 4, 5 und 7 des morgendlichen Tagebuchs (d. h. nein oder ja) und numerische Antworten für die Frage 6 des morgendlichen Tagebuchs (d. h. 0 – 99). Bei den Bewertungsskalen weisen höhere Bewertungen auf ein höheres Maß an Kratzen, Schlafstörungen und Müdigkeit hin. <u>ObsRO morgendliches Tagebuch:</u>

Studie	Operationalisierung
	1. Wie schlimm war das schlimmste Kratzen Ihres Kindes, seit es letzte Nacht zu Bett gegangen ist? 2. Haben Sie Blut aufgrund von Kratzen gesehen, seit Ihr Kind letzte Nacht zu Bett gegangen ist? 3. Brauchte Ihr Kind letzte Nacht aufgrund des Juckreizes eine Betreuungsperson, die ihm/ihr beim Einschlafen half? 4. Brauchte Ihr Kind gestern Abend irgendwann in der Nacht eine Betreuungsperson, um es aufgrund des Juckreizes zu beruhigen? 5. Brauchte Ihr Kind gestern Abend irgendwann in der Nacht eine Betreuungsperson, die aufgrund des Juckreizes bei ihm/ihr schlafen musste? 6. Wie oft haben Sie bemerkt, dass Ihr Kind letzte Nacht aufgewacht ist? 7. Hat Ihr Kind vor dem Schlafengehen verschreibungspflichtige oder rezeptfreie Medikamente eingenommen, die es möglicherweise schläfrig gemacht haben? <u>ObsRO abendliches Tagebuch:</u> 1. Wie schlimm war das schlimmste Kratzen Ihres Kindes seit dem Aufwachen heute Morgen? 2. Wie müde schien Ihr Kind heute zu sein? Die PRO Items mussten nur von Patienten ab einem Alter von 8 Jahren ausgefüllt werden. Bei Patienten im Alter von 8 bis 12 Jahren sollten die Betreuungspersonen die PRO Items zusammen mit dem Kind lesen und die Reaktion des Kindes erfassen. Den Betreuungspersonen sollte ein Leitfaden zur Verfügung gestellt werden, der standardisierte Erklärungen zu den PRO Items enthielt, falls der Patient verwirrt war oder eine Erklärung benötigte. Die ObsRO Items wurden von den Betreuungspersonen aller Patienten ausgefüllt. Um die Erfüllung der Einschlusskriterien hinsichtlich des Pruritus zu überprüfen, wurde ein Kratz-Score aus den täglichen Tagebucheinträgen (ObsRO Items) berechnet, die an den 14 aufeinanderfolgenden Tagen vor der Randomisierung aufgezeichnet wurden. <u>Analyse:</u> Die Analyse erfolgte in der ITT-Population. Alle statistischen Analysen wurden mit SAS® Version 9.4 oder höher durchgeführt. Die Änderung der Albireo PRO und ObsRO Schlafparameter sowie der vom Patienten gemeldete Schweregrad des Pruritus werden je Studienvisite unter Verwendung von deskriptiver Statistik zusammengefasst. Der Anteil der positiven Pruritusbewertungen auf Patientenebene über den 24-wöchigen Behandlungszeitraum ist definiert als ein Kratz-Score von ≤ 1 oder eine Verringerung um mindestens einen Punkt gegenüber Baseline des Albireo ObsRO Instruments. Die Reduktion um einen Punkt wurde basierend auf einer verblindeten psychometrischen Analyse einer unabhängigen Gruppe als klinisch bedeutsam eingestuft. Bei jeder Beurteilung wird der morgendliche Score mit dem morgendlichen Score zu Baseline und der abendliche Score mit dem abendlichen Score zu Baseline verglichen. Bei der Analyse dieses Endpunktes wird sowohl die Beurteilung des Pruritus zu Baseline am Morgen als auch diejenige am Abend berücksichtigt. Die morgendlichen Werte der 14 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation werden als morgendlicher Basiswert gemittelt; gleiches gilt entsprechend für die abendlichen Werte. Der Anteil der Einzelbewertungen, die der Definition einer positiven Pruritusbewertung auf der Patientenebene aus den Wochen 0 – 4, 0 – 8, 0 – 12, 0 – 18 und 0 – 24 entsprechen, oder der Anteil der positiven Pruritusbewertungen zu jedem 4-Wochen-Intervall über den 24-wöchigen Behandlungszeitraum für die morgendliche bzw. abendliche Bewertung wird unter Verwendung eines ANCOVA-Modells analysiert. Für die Responderanalysen werden die jeweiligen Inzidenzraten mittels OR und RR und den dazugehörigen zweiseitigen 95 %-KI mit p-Wert dargestellt sowie mittels RD und den dazugehörigen zweiseitigen 95 %-KI. Stratifiziert wurde nach PFIC-Typ (Typ 1 vs. Typ 2). Es werden der LS Mean und der entsprechende SE und sowie der Mittelwert und die entsprechende SD pro Behandlungsarm berichtet sowie der mittlere Unterschied im LS Mean inklusive SE, 95 %-KI und p-Wert (falls zutreffend) und das Hedges' g plus 95 %-KI für den

Studie	Operationalisierung
	Vergleich der Behandlung (Odevixibat 40 µg/kg/Tag bzw. 120 µg/kg/Tag) gegenüber Placebo dargestellt.
ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); eDiary: electronic diary (elektronisches Tagebuch); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); ObsRO: Observer Reported Outcome (betreuungspersonberichtetes Ergebnis); OR: Odds Ratio; PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; PRO: Patient-Reported Outcome (patientenberichtetes Ergebnis); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SAS®: Statistical Analysis System (statistische Software); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Patienten- und betreuungspersonberichtete Angaben zu Pruritus, Kratzen und Schlafparametern (Albireo PRO/ObsRO)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PEDFIC 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; ObsRO: Observer Reported Outcome (betreuungspersonberichtetes Ergebnis); PRO: Patient-Reported Outcome (patientenberichtetes Ergebnis); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das gesamte Studienpersonal und die Patienten waren in der Studie PEDFIC 1 verblindet (doppelblindes Studiendesign). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Für den Endpunkt „Patienten- und betreuungspersonberichtete Angaben zu Pruritus, Kratzen und Schlafparametern (Albireo PRO/ObsRO)“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Patienten- und betreuungspersonberichtete Angaben zu Pruritus, Kratzen und Schlafparametern (Albireo PRO/ObsRO)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein, Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Pruritus

Analyse des Anteils positiver Pruritusbewertungen auf Patientenebene über den 24-wöchigen Behandlungszeitraum – Sekundärer Hauptendpunkt

Tabelle 4-23: Analyse des Anteils positiver Pruritusbewertungen auf Patientenebene über den 24-wöchigen Behandlungszeitraum – Morgendliche und abendliche Scores kombiniert (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
n (%)	23 (100)	19 (100)	20 (100)
MW (SD)	58,31 (29,757)	47,69 (35,351)	28,74 (23,295)
Median (Min.; Max.)	60,12 (1,8; 97)	45,51 (0; 91,3)	23,35 (0,9; 79,2)
LS Mean (SE) ¹	58,34 (8,580)	51,81 (9,459)	30,10 (9,119)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	28,23 (9,182) [9,83; 46,64]	21,71 (9,892) [1,87; 41,54]	---
1-seitiger p-Wert ²	0,0019	0,0163	---
Hedges' g [95 %-KI]	3,20 [2,29; 4,10]	2,34 [1,52; 3,15]	---

¹ ANCOVA-Modell mit gerundetem morgendlichen und abendlichen Baseline-Wert als Kovariaten und Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten

² Für eine individuelle Dosis ist der adjustierte p-Wert der Maximalwert des nicht-adjustierten p-Wertes für die individuelle Dosis.

ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; ObsRO: Observer Reported Outcome (betreuungspersonberichtetes Ergebnis); PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler)

Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]

Die Behandlung mit Odevixibat in den Dosen von 40 µg/kg/Tag und 120 µg/kg/Tag führte zu statistisch signifikanten Verbesserungen des Pruritus im Vergleich zu Placebo über den 24-wöchigen Behandlungszeitraum basierend auf dem Albireo ObsRO Instrument

(Tabelle 4-23). Der mittlere Anteil (LS Means) positiver Pruritusbewertungen auf Patientenebene betrug 58,3 % bzw. 51,8 % in der Odevixibat-Gruppe mit 40 µg/kg/Tag bzw. 120 µg/kg/Tag verglichen mit 30,1 % in der Placebo-Gruppe. Die Mittelwertdifferenz für den Vergleich Odevixibat 40 µg/kg/Tag vs. Placebo war statistisch signifikant (LS Mean Differenz: 28,2; $p = 0,0019$) und das Hedges' g lag mit 3,20 (95 %-KI: [2,29; 4,10]) vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs. Somit ist der Unterschied hier statistisch signifikant und relevant. Für den Vergleich Odevixibat 120 µg/kg/Tag vs. Placebo gilt diese Aussage ebenfalls: Hier war die Mittelwertdifferenz auch statistisch signifikant (LS Mean Differenz: 21,7; $p = 0,0163$) und das Hedges' g lag mit 2,34 (95 %-KI: [1,52; 3,15]) außerhalb des Irrelevanzbereichs.

Die Ergebnisse für die Analyse der morgendlichen und abendlichen Scores über die Zeit befinden sich im Anhang 4-G (Tabelle 4-137 und Tabelle 4-138) und stehen im Einklang mit denen für die kombinierten morgendlichen und abendlichen Scores.

Für die Analyse des Anteils positiver Pruritusbewertungen auf Patientenebene über den 24-wöchigen Behandlungszeitraum wurden außerdem Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Deren Ergebnisse bestätigen insgesamt die Ergebnisse der Hauptanalyse. Die einzelnen Ergebnisse der verschiedenen Sensitivitätsanalysen werden in Anhang 4-G dargestellt (Tabelle 4-131, Tabelle 4-132, Tabelle 4-133 und Tabelle 4-134).

Responderanalyse für Pruritusbewertungen in den Wochen 12 und 24

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Anteil der Responder für Pruritusbewertungen in den Wochen 12 und 24 basierend auf 2-wöchentlichen und monatlichen Ergebnissen – Morgendliche und abendliche Scores kombiniert (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
Woche 12 (2-wöchentlicher Score)			
n (%) [95 %-KI] ¹	14 (60,9) [38,54; 80,29]	8 (42,1) [20,25; 66,50]	1 (5,0) [0,13; 24,87]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	0,484 [0,2572; 0,7098]	0,340 [0,1086; 0,5709]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	31,94 [3,160; 1280,317]	11,40 [1,439; 688,989]	---
1-seitiger p-Wert ⁴	< 0,0001	0,0033	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	12,60 [1,755; 90,504]	8,43 [1,105; 64,280]	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
1-seitiger p-Wert ⁶	0,0059	0,0199	---
Woche 12 (monatlicher Score)			
n (%) [95 %-KI] ¹	12 (52,2) [30,59; 73,18]	8 (42,1) [20,25; 66,50]	2 (10,0) [1,23; 31,70]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	0,364 [0,1208; 0,6071]	0,307 [0,0665; 0,5472]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	9,73 [1,574; 95,668]	5,50 [0,982; 70,597]	---
1-seitiger p-Wert ⁴	0,0020	0,0121	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	5,36 [1,311; 21,947]	4,21 [0,965; 18,405]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,0097	0,0279	---
Woche 24 (2-wöchentlicher Score)			
n (%) [95 %-KI] ¹	10 (43,5) [23,19; 65,51]	6 (33,3) [13,34; 59,01]	2 (11,8) [1,46; 36,44]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	0,271 [0,0134; 0,5278]	0,189 [-0,0819; 0,4605]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	5,73 [0,910; 57,142]	3,88 [0,524; 41,272]	---
1-seitiger p-Wert ⁴	0,0176	0,0679	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	3,68 [0,926; 14,623]	2,86 [0,669; 12,247]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,0321	0,0781	---
Woche 24 (monatlicher Score)			
n (%) [95 %-KI] ¹	12 (52,2) [30,59; 73,18]	6 (31,6) [12,58; 56,55]	2 (10,5) [1,30; 33,14]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	0,358 [0,1135; 0,6032]	0,191 [-0,0647; 0,4470]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	9,29 [1,460; 88,221]	4,04 [0,555; 42,671]	---
1-seitiger p-Wert ⁴	0,0028	0,0596	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	4,84 [1,255; 18,629]	3,00 [0,699; 12,875]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,0110	0,0697	---

¹ Das exakte Clopper-Pearson-KI wird für n (%) der Responder angegeben.

² Miettinen-Nurminen-Score KI für RD mit Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren

³ Das exakte KI wird basierend auf Vollset, Hirji und Elashoff (1991) [28] angegeben, adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren.

⁴ Cochran-Mantel-Haenszel-Test

⁵ Greenland und Robins (1985) [29], adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren

⁶ Nicht adjustierter p-Wert, berechnet aus dem 95 %-KI

Hinweis: Für OR und RR bedeutet ein Wert > 1 einen Vorteil für Odevixibat, ein Wert < 1 einen Vorteil für Placebo.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Responder;
 ObsRO: Observer Reported Outcome (betreuungspersonberichtetes Ergebnis); OR: Odds Ratio;
 RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]

Für die Dosierung Odevixibat 40 µg/kg/Tag betrug der Anteil der Pruritus-Responder basierend auf den 2-wöchentlichen Scores 60,9 %, verglichen mit 5,0 % für die Placebo-Gruppe. Ein Responder war dabei definiert als das Erreichen einer Reduktion um mindestens einen Punkt in der Pruritusbewertung mittels Albireo ObsRO. Für die monatlichen Scores betrug der Anteil der Pruritus-Responder 52,2 % für die Odevixibat-Gruppe, verglichen mit 10,0 % für die Placebo-Gruppe. Das relative Risiko für den 2-wöchentlichen Score betrug 12,60 (95 %-KI: [1,755; 90,504]; p = 0,0059) bzw. 5,36 (95 %-KI: [1,311; 21,947]; p = 0,0097) für den monatlichen Score. In Woche 24 betrug der Anteil der Pruritus-Responder basierend auf den 2-wöchentlichen Scores 43,5 % für die Odevixibat-Gruppe im Vergleich zu 11,8 % für die Placebo-Gruppe und basierend auf den monatlichen Scores 52,2 % für die Odevixibat-Gruppe im Vergleich zu 10,5 % für die Placebo-Gruppe. Das relative Risiko für den 2-wöchentlichen Score betrug 3,68 (95 %-KI: [0,926; 14,623]; p = 0,0321) bzw. 4,84 (95 %-KI: [1,255; 18,629]; p = 0,0110) für den monatlichen Score (Tabelle 4-24). Somit war der Unterschied auf Ebene des relativen Risikos zu allen Messzeitpunkten statistisch signifikant zugunsten von Odevixibat und die Chance auf ein Ansprechen des Pruritus auf die Behandlung unter Odevixibat deutlich erhöht.

Für die Dosierung Odevixibat 120 µg/kg/Tag betrug der Anteil der Pruritus-Responder basierend auf den 2-wöchentlichen Scores 42,1 %, verglichen mit 5,0 % für die Placebo-Gruppe. Für die monatlichen Scores betrug der Anteil der Pruritus-Responder ebenfalls 42,1 % für die Odevixibat-Gruppe, verglichen mit 10,0 % für die Placebo-Gruppe. Das relative Risiko für den 2-wöchentlichen Score betrug 8,43 (95 %-KI: [1,105; 64,280]; p = 0,0199) bzw. 4,21 (95 %-KI: [0,965; 18,405]; p = 0,0279) für den monatlichen Score. In Woche 24 betrug der Anteil der Pruritus-Responder basierend auf den 2-wöchentlichen Scores 33,3 % für die Odevixibat-Gruppe im Vergleich zu 11,8 % für die Placebo-Gruppe und basierend auf den monatlichen Scores 31,6 % für die Odevixibat-Gruppe im Vergleich zu 10,5 % für die Placebo-Gruppe. Das relative Risiko für den 2-wöchentlichen Score betrug 2,86 (95 %-KI: [0,669; 12,247]; p = 0,0781) bzw. 3,00 (95 %-KI: [0,699; 12,875]; p = 0,0697) für den monatlichen Score (Tabelle 4-24). Zu beiden Zeitpunkten wurde zwar keine statistische Signifikanz erreicht, es zeigte sich jedoch ein deutlicher numerischer Vorteil für Odevixibat. Wie auch bei der Dosis von 40 µg Odevixibat/kg/Tag war die Chance auf ein Ansprechen des Pruritus auf die Behandlung unter Odevixibat deutlich erhöht.

Die Ergebnisse für die Analyse der 2-wöchentlichen und monatlichen morgendlichen und abendlichen Scores zu den Wochen 12 und 24 befinden sich im Anhang 4-G (Tabelle 4-135 und Tabelle 4-136) und stehen im Einklang mit denen für die kombinierten morgendlichen und abendlichen Scores.

Analyse des Anteils positiver Pruritusbewertungen auf Patientenebene im Verlauf des 24-wöchigen Behandlungszeitraums

Tabelle 4-25: Analyse des Anteils positiver Pruritusbewertungen auf Patientenebene über die Zeit – Morgendliche und abendliche Scores kombiniert (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		Placebo
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	
	N = 23	N = 19	
Statistik			
Woche 0 – 4			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	51,40 (27,904)	42,48 (32,725)	33,48 (26,301)
Median (Min.; Max.)	62,50 (0; 96,4)	46,43 (0; 98,2)	30,36 (0; 85,7)
LS Mean (SE) ¹	56,06 (8,380)	50,56 (9,238)	38,36 (8,906)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	17,70 (8,967) [-0,28; 35,68]	12,20 (9,661) [-7,17; 31,57]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0268	0,1060	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Hedges' g [95 %-KI]	2,05 [1,31; 2,79]	1,35 [0,65; 2,04]	---
Woche 0 – 12			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	58,85 (27,521)	49,15 (32,379)	32,35 (26,586)
Median (Min.; Max.)	62,50 (3,6; 98,2)	47,02 (0; 95,2)	18,45 (0,6; 75,6)
LS Mean (SE) ¹	59,38 (8,422)	53,51 (9,284)	33,47 (8,951)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹	25,90 (9,012)	20,03 (9,710)	---
[95 %-KI] ¹	[7,83; 43,97]	[0,56; 39,50]	
1-seitiger p-Wert ¹	0,0029	0,0220	---
Hedges' g [95 %-KI]	2,99 [2,12; 3,86]	2,20 [1,40; 2,99]	---
¹ ANCOVA-Modell mit gerundetem morgendlichen und abendlichen Baseline-Wert als Kovariaten und Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; ObsRO: Observer Reported Outcome (betreuungspersonberichtetes Ergebnis); PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

In den ersten 4 Wochen der Behandlung mit Odevixibat zeigte sich eine rasche Besserung der Pruritussymptome im Vergleich zu Placebo. In beiden Odevixibat-Gruppen ist der Unterschied zu diesem Zeitpunkt im Vergleich zu Placebo auf Basis des Hedges' g als relevant einzustufen, da dieses vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs lag (40 µg/kg/Tag: 2,05; 95 %-KI: [1,31; 2,79]; 120 µg/kg/Tag: 1,35; 95 %-KI: [0,65; 2,04]). Bis Woche 12 betrug der Anteil der positiven Pruritusbewertungen auf Patientenebene in der Placebo-Gruppe 32,4 % verglichen mit 58,9 % für die Odevixibat-Gruppe mit 40 µg/kg/Tag und 49,2 % für die Odevixibat-Gruppe mit 120 µg/kg/Tag. Für beide Odevixibat-Gruppen ist der Unterschied zur Placebo-Gruppe basierend auf der Mittelwertdifferenz statistisch signifikant (40 µg/kg/Tag: p = 0,0029; 120 µg/kg/Tag: p = 0,0220), welcher basierend auf dem Hedges' g auch als relevant einzustufen ist (40 µg/kg/Tag: 2,99; 95 %-KI [2,12; 3,86]; 120 µg/kg/Tag: 2,20; 95 %-KI [1,40; 2,99]) (Tabelle 4-25). Da es sich bei der entsprechenden Auswertung zu Woche 24 um einen sekundären Hauptendpunkt der Studie PEDFIC 1 handelt, sind die Ergebnisse dieser Analyse in Tabelle 4-23 separat dargestellt.

Die Ergebnisse für die Analyse der morgendlichen und abendlichen Scores über die Zeit befinden sich im Anhang 4-G (Tabelle 4-137 und Tabelle 4-138) und stehen im Einklang mit denen für die kombinierten morgendlichen und abendlichen Scores.

Tabelle 4-26: Analyse des Anteils positiver Pruritusbewertungen auf Patientenebene für jedes 4-Wochen-Intervall – Morgendliche und abendliche Scores kombiniert (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Woche 1 – 4			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	51,40 (27,904)	42,48 (32,725)	33,48 (26,301)
Median (Min.; Max.)	62,50 (0; 96,4)	46,43 (0; 98,2)	30,36 (0; 85,7)
LS Mean (SE) ¹	56,06 (8,380)	50,56 (9,238)	38,36 (8,906)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	17,70 (8,967) [-0,28; 35,68]	12,20 (9,661) [-7,17; 31,57]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0268	0,1060	---
Hedges' g [95 %-KI]	2,05 [1,31; 2,79]	1,35 [0,65; 2,04]	---
Woche 9 – 12			
n (%)	23 (100,0)	18 (94,7)	20 (100,0)
MW (SD)	68,09 (30,487)	53,67 (39,899)	31,61 (30,383)
Median (Min.; Max.)	82,14 (1,8; 100)	58,04 (0; 100)	16,96 (0; 87,5)
LS Mean (SE) ¹	68,06 (9,839)	56,96 (10,874)	32,34 (10,469)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	35,72 (10,497) [14,66; 56,77]	24,62 (11,357) [1,84; 47,40]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0006	0,0173	---
Hedges' g [95 %-KI]	3,52 [2,57; 4,48]	2,31 [1,49; 3,13]	---
Woche 21 – 24			
n (%)	19 (82,6)	16 (84,2)	14 (70,0)
MW (SD)	68,57 (30,188)	55,12 (40,188)	35,42 (32,861)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Median (Min.; Max.)	79,63 (0; 100)	63,10 (0; 100)	38,52 (0; 90,6)
LS Mean (SE) ¹	66,78 (10,871)	53,39 (11,314)	32,99 (11,276)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹	33,78 (12,401)	20,40 (12,885)	---
[95 %-KI] ¹	[8,74; 58,83]	[-5,62; 46,42]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0047	0,0605	---
Hedges' g [95 %-KI]	3,06 [2,05; 4,07]	1,81 [0,96; 2,66]	---
¹ ANCOVA-Modell mit gerundetem morgendlichen und abendlichen Baseline-Wert als Kovariaten und Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; ObsRO: Observer Reported Outcome (betreuungspersonberichtetes Ergebnis); PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Die Ergebnisse, die auf der Analyse des Anteils positiver Pruritusbewertungen zu jedem 4-Wochen-Intervall basierten, bestätigten die zuvor beschriebenen Ergebnisse basierend auf den gruppierten Wochen (Tabelle 4-23 und Tabelle 4-25). Während der Wochen 1 - 4 betrug der Anteil der positiven Pruritusbewertungen auf Patientenebene für die kombinierten morgendlichen und abendlichen Scores 51,4 % bzw. 42,5 % in den Behandlungsgruppen Odevixibat 40 bzw. 120 µg/kg/Tag, verglichen mit 33,5 % in der Placebo-Gruppe. In den Wochen 21 - 24 hatte sich der Anteil der positiven Pruritusbewertungen auf Patientenebene bei den mit Odevixibat behandelten Patienten auf 68,6 % bzw. 55,1 % in den Behandlungsgruppen 40 bzw. 120 µg/kg/Tag verbessert, wobei in der Placebo-Gruppe nur geringe Veränderungen beobachtet wurden (35,4 %) (Tabelle 4-26).

Die Ergebnisse für die Analyse der morgendlichen und abendlichen Scores zu jedem 4-Wochen-Intervall befinden sich im Anhang 4-G (Tabelle 4-139 und Tabelle 4-140) und stehen im Einklang mit denen für die kombinierten morgendlichen und abendlichen Scores.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für die Analyse der Pruritusbewertungen bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalysen. Die jeweiligen Einzelergebnisse befinden sich im Anhang 4-G (Tabelle 4-141, Tabelle 4-142, Tabelle 4-143 und Tabelle 4-144).

Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die während der 24-wöchigen Behandlung mehr als 50 % der Zeit eine positive Pruritusbewertung erhalten haben

Tabelle 4-27: Ergebnisse für die Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die während der 24-wöchigen Behandlung mehr als 50 % der Zeit eine positive Pruritusbewertung erhalten haben – Morgendliche und abendliche Scores kombiniert (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
Morgendliche und abendliche Scores kombiniert			
n (%) [95 %-KI] ¹	17 (73,9) [51,59; 89,77]	9 (47,4) [24,45; 71,14]	4 (20,0) [5,73; 43,66]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	0,467 [0,2290; 0,7045]	0,287 [0,0344; 0,5401]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	16,22 [2,540; 106,320]	3,14 [0,718; 18,700]	---
1-seitiger p-Wert ⁴	0,0002	0,0391	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	3,85 [1,552; 9,574]	2,38 [0,828; 6,809]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,0018	0,0537	---
¹ Das exakte Clopper-Pearson-KI wird für n (%) der Responder angegeben. ² Miettinen-Nurminen-Score KI für RD mit Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren ³ Das exakte KI wird basierend auf Vollset, Hirji und Elashoff (1991) [28] angegeben, adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren. ⁴ Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren ⁵ Greenland und Robins (1985) [29], adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren ⁶ Adjustierter p-Wert, berechnet aus dem 95 %-KI Hinweis: Für OR und RR bedeutet ein Wert > 1 einen Vorteil für Odevixibat, ein Wert < 1 einen Vorteil für Placebo. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Responder; ObsRO: Observer Reported Outcome (betreuungspersonberichtetes Ergebnis); OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

In beiden Odevixibat-Gruppen erreichte ein höherer Anteil der Patienten mehr als 50 % der Zeit eine positive Pruritusbewertung im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Der Anteil der Patienten, die für > 50 % der Zeit des 24-wöchigen Behandlungszeitraums eine positive Pruritusbewertung erzielten, betrug 73,9 % bzw. 47,4 % in den Odevixibat-Gruppen 40 bzw. 120 µg/kg/Tag verglichen mit 20,0 % in der Placebo-Gruppe. Das relative Risiko für die Odevixibat-Gruppe 40 µg/kg/Tag betrug 3,85 (95 %-KI: [1,552; 9,574]; p = 0,0018) und für die Odevixibat-Gruppe 120 µg/kg/Tag 2,38 (95 %-KI: [0,828; 6,809]; p = 0,0537) (Tabelle 4-27). In beiden Odevixibat-Gruppen war die Chance, eine positive Pruritusbewertung für > 50 % der des 24-wöchigen Behandlungszeitraums zu erreichen gegenüber Placebo deutlich erhöht. Für die Dosierung 40 µg/kg/Tag wurde hier statistische Signifikanz erreicht.

Die Ergebnisse der Analyse der morgendlichen und abendlichen Scores sind im Anhang 4-G dargestellt und stimmen mit den Ergebnissen der Analyse der kombinierten Scores überein (Tabelle 4-145).

Analyse des Schweregrades für Kratzen und Pruritus

Von der Betreuungsperson berichteter Kratzschweregrad basierend auf dem ObsRO und vom Patienten berichteter Pruritusschweregrad basierend auf dem PRO

Tabelle 4-28: Analyse der Änderung von Baseline beim wöchentlichen Score des Kratzschweregrads – Morgendliche und abendliche Scores kombiniert (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Baseline			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	3,02 (0,598)	2,75 (0,519)	2,97 (0,639)
Median (Min.; Max.)	3,00 (2; 4)	2,88 (1,6; 3,4)	2,98 (1,9; 4)
Woche 4			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	2,20 (0,839)	2,04 (0,880)	2,69 (0,713)
Median (Min.; Max.)	2,36 (2; 4)	2,00 (1,6; 3,4)	2,71 (1,1; 3,9)
Änderung von Baseline zu Woche 4			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	-0,82 (0,887)	-0,71 (0,894)	-0,28 (0,599)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Median (Min.; Max.)	-0,68 (-3,4; 0,4)	-0,64 (-3; 1)	-0,11 (-2,1; 0,5)
LS Mean (SE) ¹	-0,80 (0,226)	-0,83 (0,248)	-0,32 (0,239)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-0,49 (0,241) [-0,97; -0,01]	-0,52 (0,258) [-1,04; 0,00]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0238	0,0247	---
Hedges' g [95 %-KI]	-2,11 [-2,85; -1,36]	-2,13 [-2,92; -1,35]	---
Woche 12			
n (%)	23 (100,0)	18 (94,7)	20 (100,0)
MW (SD)	1,79 (1,031)	2,03 (1,093)	2,72 (0,814)
Median (Min.; Max.)	2,00 (0; 4)	2,27 (0; 3,4)	2,82 (1,2; 4)
Änderung von Baseline zu Woche 12			
n (%)	23 (100,0)	18 (94,7)	20 (100,0)
MW (SD)	-1,23 (1,050)	-0,78 (1,219)	-0,25 (0,572)
Median (Min.; Max.)	-1,41 (-3,8; 0,9)	-0,40 (-3,1; 1)	-0,20 (-1,8; 0,7)
LS Mean (SE) ¹	-1,28 (0,281)	-0,96 (0,308)	-0,33 (0,298)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-0,95 (0,298) [-1,55; -0,35]	-0,63 (0,320) [-1,28; 0,01]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0012	0,0263	---
Hedges' g [95 %-KI]	-3,29 [-4,20; -2,37]	-2,10 [-2,89; -1,30]	---
Woche 24			
n (%)	17 (73,9)	14 (73,7)	12 (60,0)
MW (SD)	1,98 (1,200)	1,96 (1,272)	2,63 (0,892)
Median (Min.; Max.)	1,91 (0; 4)	2,04 (0; 4)	2,36 (1,6; 4)
Änderung von Baseline zu Woche 24			
n (%)	17 (73,9)	14 (73,7)	12 (60,0)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
MW (SD)	-1,05 (1,105)	-0,80 (1,442)	-0,12 (0,685)
Median (Min.; Max.)	-0,90 (-3,8; 0,9)	-0,26 (-3,4; 1)	-0,09 (-1,4; 1,1)
LS Mean (SE) ¹	-0,94 (0,408)	-0,81 (0,409)	-0,10 (0,397)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-0,84 (0,465) [-1,78; 0,11]	-0,71 (0,470) [-1,66; 0,24]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0403	0,0699	---
Hedges' g [95 %-KI]	-2,08 [-2,99; -1,16]	-1,76 [-2,99; -1,16]	---

¹ ANCOVA-Modell mit ungerundetem morgendlichen und abendlichen Baseline-Wert als Kovariaten und Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten
 ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; ObsRO: Observer Reported Outcome (betreuungspersonberichtetes Ergebnis); PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler)

Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]

Der von der Betreuungsperson berichtete Kratzschweregrad verbesserte sich im Laufe der Zeit bei Patienten, die Odevixibat erhielten, verglichen mit Patienten der Placebo-Gruppe. Dies steht im Einklang mit den Verbesserungen bei mit Odevixibat behandelten Patienten des Anteils der positiven Pruritusbewertungen im Zeitverlauf auf Patientenebene basierend auf dem Albireo ObsRO Instrument.

Der mittlere Kratzschweregrad verringerte sich gegenüber dem Baseline-Wert in beiden Odevixibat-Gruppen bereits früh während der Behandlung ab Woche 4 und verbesserte sich bis Woche 24 weiter. Bei den mit Placebo behandelten Patienten gab es im Zeitverlauf nur minimale Änderungen des mittleren Kratzschweregrads gegenüber dem Baseline-Wert. Der mittlere Kratzschweregrad zu Studienbeginn basierend auf dem Albireo ObsRO betrug 3,02 bzw. 2,75 in den Odevixibat-Gruppen mit 40 bzw. 120 µg/kg/Tag und 2,97 in der Placebo-Gruppe. Patienten in beiden Odevixibat-Gruppen zeigten zu allen Messzeitpunkten mindestens einen deutlichen numerischen Vorteil zugunsten von Odevixibat. Das Hedges' g lag zu jedem Messzeitpunkt für beide Dosisgruppen außerhalb des Irrelevanzbereichs, wodurch sich jederzeit ein relevanter Unterschied einer Behandlung mit Odevixibat im Vergleich zu Placebo ergibt (Tabelle 4-28).

Die Ergebnisse der Analyse der morgendlichen und abendlichen Scores bestätigen die Ergebnisse der Analyse der kombinierten Scores und sind im Anhang 4-G dargestellt (Tabelle 4-146 und Tabelle 4-147).

Tabelle 4-29: Analyse der Änderung von Baseline des Kratzschweregrads zu den 4-Wochen-Intervallen – Morgendliche und abendliche Scores kombiniert (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Baseline			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	3,02 (0,598)	2,75 (0,519)	2,97 (0,639)
Median (Min.; Max.)	3,00 (2; 4)	2,88 (1,6; 3,4)	2,98 (1,9; 4)
Woche 1 – 4			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	2,31 (0,731)	2,22 (0,730)	2,71 (0,633)
Median (Min.; Max.)	2,36 (0,9; 3,6)	2,35 (0,5; 3)	2,80 (1,2; 3,8)
Änderung von Baseline zu Woche 1 – 4			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	-0,71 (0,687)	-0,53 (0,697)	-0,26 (0,448)
Median (Min.; Max.)	-0,76 (-2,9; 0,2)	-0,8 (-2,3; 0,6)	-0,10 (-1,7; 0,2)
LS Mean (SE) ¹	-0,70 (0,177)	-0,62 (0,194)	-0,28 (0,187)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-0,42 (0,189) [-0,80; -0,04]	-0,34 (0,202) [-0,74; 0,07]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0147	0,0498	---
Hedges' g [95 %-KI]	-2,33 [-3,10; -1,55]	-1,78 [-2,52; -1,03]	---
Woche 9 – 12			
n (%)	23 (100,0)	18 (94,7)	20 (100,0)
MW (SD)	1,85 (1,065)	1,97 (1,046)	2,73 (0,750)
Median (Min.; Max.)	1,87 (0; 3,9)	2,07 (0; 3,4)	2,93 (1,6; 3,9)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Änderung von Baseline zu Woche 9 – 12			
n (%)	23 (100,0)	18 (94,7)	20 (100,0)
MW (SD)	-1,17 (1,029)	-0,84 (1,167)	-0,24 (0,521)
Median (Min.; Max.)	-1,13 (-3,8; 0,8)	-0,54 (-3,1; 1)	-0,11 (-1,7; 0,5)
LS Mean (SE) ¹	-1,25 (0,270)	-1,05 (0,295)	-0,35 (0,285)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-0,90 (0,286) [-1,47; -0,33]	-0,70 (0,307) [-1,31; -0,08]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0013	0,0134	---
Hedges' g [95 %-KI]	-3,25 [-4,16; -2,34]	-2,41 [-3,25; -1,57]	---
Woche 21 – 24			
n (%)	19 (82,6)	16 (84,2)	14 (70,0)
MW (SD)	1,73 (1,196)	1,93 (1,145)	2,54 (0,862)
Median (Min.; Max.)	1,55 (0; 4)	2,09 (0; 3,9)	2,23 (1,3; 4)
Änderung von Baseline zu Woche 21 – 24			
n (%)	19 (82,6)	16 (84,2)	14 (70,0)
MW (SD)	-1,31 (1,108)	-0,88 (1,289)	-0,25 (0,783)
Median (Min.; Max.)	-1,13 (-3,7; 0,9)	-0,69 (-3,3; 1)	-0,11 (-2,1; 1,1)
LS Mean (SE) ¹	-1,26 (0,345)	-0,93 (0,355)	-0,30 (0,357)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-0,96 (0,393) [-1,75; -0,16]	-0,63 (0,403) [-1,45; 0,18]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0096	0,0627	---
Hedges' g [95 %-KI]	-2,74 [-3,70; -1,78]	-1,77 [-2,62; -0,93]	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik ¹ ANCOVA-Modell mit ungerundetem morgendlichen und abendlichen Baseline-Wert als Kovariaten und Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; ObsRO: Observer Reported Outcome (betreuungspersonberichtetes Ergebnis); PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Die Ergebnisse der Analyse der Änderung des Kratzschweregrads zu jedem 4-Wochen-Intervall bestätigten die zuvor beschriebenen Ergebnisse basierend auf den jeweiligen Wochen (Tabelle 4-28). Die Ergebnisse für die Analyse der morgendlichen und abendlichen Scores zu jedem 4-Wochen-Intervall befinden sich im Anhang 4-G (Tabelle 4-148 und Tabelle 4-149) und stehen im Einklang mit denen für die kombinierten morgendlichen und abendlichen Scores.

Tabelle 4-30: Analyse der Änderung von Baseline beim wöchentlichen Score des Pruritus-Schweregrads – Morgendliche und abendliche Scores kombiniert (Albireo PRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 3	N = 5	N = 2
Baseline			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	3,13 (0,128)	2,76 (0,492)	2,54 (1,010)
Median (Min.; Max.)	3,13 (3; 3,2)	2,92 (2; 3,3)	2,54 (1,8; 3,3)
Woche 4			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	2,22 (0,861)	2,31 (0,832)	1,75 (0,859)
Median (Min.; Max.)	2,22 (1,6; 2,8)	2,64 (1; 3)	1,75 (1,1; 2,4)
Änderung von Baseline zu Woche 4			

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 3	N = 5	N = 2
Statistik			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	-0,89 (0,755)	-0,44 (0,664)	-0,79 (0,152)
Median (Min.; Max.)	-0,89 (-1,4; -0,4)	-0,31 (-1,3; 0,3)	-0,79 (-0,9; -0,7)
LS Mean (SE) ¹	-0,73 (0,368)	-1,25 (0,492)	-0,99 (0,608)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	0,26 (0,802) [-3,19; 3,71]	-0,26 (0,667) [-3,12; 2,61]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,6118	0,3695	---
Hedges' g [95 %-KI]	0,52 [-1,47; 2,51]	-0,49 [-2,15; 1,17]	---
Woche 12			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	1,37 (0,124)	2,09 (1,380)	2,25 (0,657)
Median (Min.; Max.)	1,37 (1,3; 1,5)	2,29 (0,3; 3,5)	2,25 (1,8; 2,7)
Änderung von Baseline zu Woche 12			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	-1,76 (0,258)	-0,67 (1,283)	-0,29 (0,354)
Median (Min.; Max.)	-1,76 (-1,9; -1,6)	-0,66 (-2,2; 0,9)	-0,29 (-0,5; 0)
LS Mean (SE) ¹	-1,54 (0,796)	-2,19 (1,064)	0,04 (1,315)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-1,57 (1,734) [-9,04; 5,89]	-2,23 (1,442) [-8,43; 3,98]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,2299	0,1312	---
Hedges' g [95 %-KI]	-1,45 [-3,65; 0,75]	-1,99 [-3,94; -0,05]	---
Woche 24			
n (%)	1 (33,3)	4 (80,0)	2 (100,0)
MW (SD)	2,00 (Nb)	2,53 (1,359)	2,50 (0,606)
Median (Min.; Max.)	2,00 (2; 2)	2,55 (1; 4)	2,50 (2,1; 2,9)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 3	N = 5	N = 2
Statistik			
Änderung von Baseline zu Woche 24			
n (%)	1 (33,3)	4 (80,0)	2 (100,0)
MW (SD)	-1,18 (Nb)	-0,20 (1,464)	-0,04 (0,404)
Median (Min.; Max.)	-1,18 (-1,2; -1,2)	0,25 (-2,3; 1)	-0,04 (-0,3; 0,3)
LS Mean (SE) ¹	-0,73 (0,000)	-1,05 (0,000)	2,31 (0,000)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-3,04 (0,000) [-3,04; -3,04]	-3,36 (0,000) [-3,36; -3,36]	---
1-seitiger p-Wert ¹	Nb	Nb	---
Hedges' g [95 %-KI]	Nb [Nb; Nb]	Nb [Nb; Nb]	---
¹ ANCOVA-Modell mit ungerundetem morgendlichen und abendlichen Baseline-Wert als Kovariaten und Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im notwendigen Alter für das Ausfüllen der PRO Items; n: Anzahl der Patienten mit Wert; Nb: Nicht berechenbar; PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; PRO: Patient-Reported Outcome (patientenberichtetes Ergebnis); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Insgesamt waren 10 Patienten in der Studie PEDFIC 1 zu Baseline mindestens 8 Jahre alt (Odevixibat 40 µg/kg/Tag: 3 Patienten; Odevixibat 120 µg/kg/Tag: 5 Patienten; Placebo: 2 Patienten) und hatten den Albireo PRO zu Baseline vollständig ausgefüllt. Die Anzahl der Patienten war für eine belastbare statistische Analyse nicht ausreichend, da auch nicht für alle Patienten zu jedem Messzeitpunkt vollständige Daten zur Verfügung standen. Der mittlere Prurituswert betrug 3,13 bzw. 2,76 in der 40 bzw. 120 µg/kg/Tag Odevixibat-Gruppe und 2,54 in der Placebo-Gruppe. Nach 24-wöchiger Behandlung war die mittlere Veränderung (SD) der Prurituswerte gegenüber Baseline in beiden Odevixibat-Gruppen mit -1,18 (Nb) bzw. -0,20 (1,464) für 40 µg bzw. 120 µg Odevixibat/kg/Tag numerisch größer als in der Placebo-Gruppe, in der die mittlere Veränderung (SD) -0,04 (0,404) betrug (Tabelle 4-30).

Die Ergebnisse für die wöchentlichen morgendlichen und abendlichen Scores stimmen mit den kombinierten Scores überein und sind im Anhang 4-G (Tabelle 4-150 und Tabelle 4-151) dargestellt.

Tabelle 4-31: Analyse der Änderung von Baseline des Pruritus-Schweregrads zu den 4-Wochen-Intervallen – Morgendliche und abendliche Scores kombiniert (Albireo PRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 3	N = 5	N = 2
Statistik			
Baseline			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	3,13 (0,128)	2,76 (0,492)	2,54 (1,010)
Median (Min.; Max.)	3,13 (3; 3,2)	2,92 (2; 3,3)	2,54 (1,8; 3,3)
Woche 1 – 4			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	2,54 (0,541)	2,36 (0,790)	1,81 (0,770)
Median (Min.; Max.)	2,54 (2,2; 2,9)	2,73 (1,1; 3)	1,81 (1,3; 2,4)
Änderung von Baseline zu Woche 1 – 4			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	-0,59 (0,424)	-0,39 (0,624)	-0,72 (0,240)
Median (Min.; Max.)	-0,59 (-0,9; -0,3)	-0,19 (-1,2; 0,4)	-0,72 (-0,9; -0,6)
LS Mean (SE) ¹	-0,35 (0,373)	-1,28 (0,499)	-1,14 (0,617)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	0,79 (0,813) [-2,71; 4,29]	-0,14 (0,676) [-3,05; 2,77]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,7838	0,4282	---
Hedges' g [95 %-KI]	1,56 [-0,68; 3,79]	-0,26 [-1,91; 1,38]	---
Woche 9 – 12			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	1,06 (0,087)	2,11 (1,260)	2,20 (0,631)
Median (Min.; Max.)	1,06 (1; 1,1)	2,21 (0,6; 3,3)	2,20 (1,8; 2,6)
Änderung von Baseline zu Woche 9 – 12			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 3	N = 5	N = 2
Statistik			
MW (SD)	-2,08 (0,232)	-0,64 (1,192)	-0,34 (0,379)
Median (Min.; Max.)	-2,08 (-2,2; -1,9)	-0,74 (-2,2; 0,7)	-0,34 (-0,6; -0,1)
LS Mean (SE) ¹	-1,89 (0,721)	-1,91 (0,963)	0,14 (1,190)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹	-2,04 (1,570)	-2,06 (1,306)	---
[95 %-KI] ¹	[-8,79; 4,72]	[-7,67; 3,56]	
1-seitiger p-Wert ¹	0,1621	0,1279	---
Hedges' g [95 %-KI]	-2,07 [-4,50; 0,36]	-2,03 [-3,99; -0,08]	---
Woche 21 – 24			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	1,32 (0,455)	2,20 (1,292)	2,41 (0,455)
Median (Min.; Max.)	1,32 (2,1; 2,7)	2,00 (1; 1,6)	2,41 (1; 4)
Änderung von Baseline zu Woche 21 – 24			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	-1,81 (0,331)	-0,55 (1,282)	-0,13 (0,556)
Median (Min.; Max.)	-1,81 (-2; -1,6)	-0,92 (-2,3; 1)	-0,13 (-0,5; 0,3)
LS Mean (SE) ¹	-1,74 (0,584)	-1,26 (0,780)	0,77 (0,964)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹	-2,51 (1,271)	-2,03 (1,057)	---
[95 %-KI] ¹	[-7,98; 2,96]	[-6,58; 2,51]	
1-seitiger p-Wert ¹	0,0936	0,0971	---
Hedges' g [95 %-KI]	-3,15 [-6,08; -0,22]	-2,48 [-4,57; -0,39]	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 3	N = 5	N = 2
Statistik			
¹ ANCOVA-Modell mit ungerundetem morgendlichen und abendlichen Baseline-Wert als Kovariaten und Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im notwendigen Alter für das Ausfüllen der PRO Items; n: Anzahl der Patienten mit Wert; PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; PRO: Patient-Reported Outcome (patientenberichtetes Ergebnis); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Die Pruritus-Werte wurden ebenfalls zu den 4-Wochen-Intervallen ausgewertet (Tabelle 4-31). Die Ergebnisse dieser Analyse stimmen mit den oben dargestellten Ergebnissen zu den einzelnen Studienwochen überein (Tabelle 4-30). Die Ergebnisse für die Analyse der morgendlichen und abendlichen Scores zu jedem 4-Wochen-Intervall befinden sich im Anhang 4-G (Tabelle 4-152 und Tabelle 4-153) und stehen im Einklang mit denen für die kombinierten morgendlichen und abendlichen Scores.

Ergebnisse der Analyse der Änderung gegenüber Baseline der zusammengefassten wöchentlichen Scores des Kratzschweregrads aus Albireo PRO und ObsRO

Tabelle 4-32: Analyse der Änderung von Baseline der zusammengefassten wöchentlichen Scores des Kratzschweregrads aus Albireo PRO und ObsRO – Morgendliche und abendliche Scores kombiniert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Baseline			
n (%)	22 (95,7)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	3,01 (0,606)	2,74 (0,524)	2,99 (0,645)
Median (Min.; Max.)	2,98 (2; 4)	2,92 (1,6; 3,4)	3,02 (1,8; 4)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Woche 4			
n (%)	22 (95,7)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	2,26 (0,827)	2,05 (0,892)	2,70 (0,694)
Median (Min.; Max.)	2,46 (0,4; 3,5)	2,00 (0,1; 3)	2,71 (1,1; 3,9)
Änderung von Baseline zu Woche 4			
n (%)	22 (95,7)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	-0,75 (0,877)	-0,69 (0,901)	-0,28 (0,595)
Median (Min.; Max.)	-0,42 (-3,4; 0,4)	-0,64 (-3; 1)	-0,11 (-2,1; 0,5)
LS Mean (SE) ¹	-0,73 (0,232)	-0,81 (0,247)	-0,27 (0,238)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-0,46 (0,247) [-0,95; 0,04]	-0,54 (0,259) [-1,06; -0,02]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0342	0,0210	---
Hedges' g [95 %-KI]	-1,96 [-2,69; -1,22]	-2,23 [-3,03; -1,43]	---
Woche 12			
n (%)	22 (95,7)	18 (94,7)	20 (100,0)
MW (SD)	1,87 (0,977)	2,02 (1,129)	2,76 (0,799)
Median (Min.; Max.)	2,00 (0; 4)	2,27 (0; 3,5)	2,86 (1,2; 4)
Änderung von Baseline zu Woche 12			
n (%)	22 (95,7)	18 (94,7)	20 (100,0)
MW (SD)	-1,14 (0,983)	-0,78 (1,245)	-0,23 (0,557)
Median (Min.; Max.)	-1,41 (-3,8; 0,9)	-0,41 (-3,1; 1)	-0,20 (-1,8; 0,7)
LS Mean (SE) ¹	-1,21 (0,290)	-0,95 (0,305)	-0,27 (0,293)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-0,94 (0,303) [-1,55; -0,33]	-0,68 (0,318) [-1,32; -0,04]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0016	0,0187	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Hedges' g [95 %-KI]	-3,22 [-4,14; -2,31]	-2,27 [-3,09; -1,45]	---
Woche 24			
n (%)	17 (73,9)	14 (73,7)	12 (60,0)
MW (SD)	2,00 (1,198)	1,96 (1,291)	2,65 (0,891)
Median (Min.; Max.)	2,00 (0; 4)	1,88 (0; 4)	2,36 (1,6; 4)
Änderung von Baseline zu Woche 24			
n (%)	17 (73,9)	14 (73,7)	12 (60,0)
MW (SD)	-1,02 (1,092)	-0,79 (1,453)	-0,12 (0,692)
Median (Min.; Max.)	-0,90 (-3,8; 0,9)	-0,32 (-3,4; 1)	-0,11 (-1,4; 1,1)
LS Mean (SE) ¹	-0,80 (0,416)	-0,69 (0,409)	-0,04 (0,394)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-0,77 (0,472) [-1,73; 0,19]	-0,65 (0,472) [-1,61; 0,30]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0568	0,0870	---
Hedges' g [95 %-KI]	-1,88 [-2,77; -1,00]	-1,63 [-2,52; -0,74]	---
¹ ANCOVA-Modell mit ungerundetem morgendlichen und abendlichen Baseline-Wert als Kovariaten und Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; ObsRO: Observer Reported Outcome (betreuungspersonberichtetes Ergebnis); PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; PRO: Patient-Reported Outcome (patientenberichtetes Ergebnis); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Übereinstimmend mit einer Verbesserung des Anteils positiver Pruritusbewertungen im Zeitverlauf sowohl im Albireo ObsRO als auch im Albireo PRO wurden für die zusammengefasste Auswertung beider Instrumente für beide Odevixibat-Gruppen im Vergleich zur Placebo-Gruppe größere mittlere Verringerungen gegenüber dem Baseline-Wert beobachtet. Die Verbesserungen wurden bereits innerhalb der ersten 4 Wochen der Behandlung beobachtet und hielten zu Woche 24 an. Basierend auf dem Hedges' g waren die Mittelwertdifferenzen zwischen den Odevixibat-Gruppen und der Placebo-Gruppe zu jedem Messzeitpunkt relevant (Tabelle 4-32).

Die Ergebnisse für die morgendliche und abendlichen Scores bestätigen diejenigen der kombinierten Scores und sind im Anhang 4-G dargestellt (Tabelle 4-154 und Tabelle 4-155).

Tabelle 4-33: Analyse der Änderung von Baseline der zusammengefassten wöchentlichen Scores des Kratzschweregrads aus Albireo PRO und ObsRO zu 4-Wochen-Intervallen – Morgendliche und abendliche Scores kombiniert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Baseline			
n (%)	22 (95,7)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	3,01 (0,606)	2,74 (0,524)	2,99 (0,645)
Median (Min.; Max.)	2,98 (2; 4)	2,92 (1,6; 3,4)	3,02 (1,8; 4)
Woche 1 – 4			
n (%)	22 (95,7)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	2,36 (0,732)	2,22 (0,760)	2,71 (0,625)
Median (Min.; Max.)	2,38 (0,9; 3,6)	2,35 (0,5; 3)	2,80 (1,3; 3,8)
Änderung von Baseline zu Woche 1 – 4			
n (%)	22 (95,7)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	-0,65 (0,680)	-0,53 (0,710)	-0,27 (0,458)
Median (Min.; Max.)	-0,74 (-2,9; 0,2)	-0,38 (-2,3; 0,6)	-0,10 (-1,7; 0,2)
LS Mean (SE) ¹	-0,63 (0,184)	-0,60 (0,196)	-0,25 (0,189)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-0,37 (0,196) [-0,77; 0,02]	-0,35 (0,205) [-0,76; 0,07]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0311	0,0492	---
Hedges' g [95 %-KI]	-2,00 [-2,74; -1,26]	-1,80 [-2,54; -1,05]	---
Woche 9 – 12			
n (%)	22 (95,7)	18 (94,7)	20 (100,0)
MW (SD)	1,93 (1,014)	1,97 (1,053)	2,77 (0,725)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Median (Min.; Max.)	1,95 (0; 3,9)	2,07; (0; 3,3)	2,93; (1,6; 3,9)
Änderung von Baseline zu Woche 9 – 12			
n (%)	22 (95,7)	18 (94,7)	20 (100,0)
MW (SD)	-1,08 (0,961)	-0,83 (1,173)	-0,22 (0,493)
Median (Min.; Max.)	-1,07; (-3,8; 0,8)	-0,56 (-3,1; 1)	-0,10 (-1,7; 0,5)
LS Mean (SE) ¹	-1,20 (0,275)	-1,03 (0,290)	-0,30 (0,278)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-0,91 (0,287) [-1,48; -0,33]	-0,74 (0,301) [-1,34; -0,13]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0013	0,0090	---
Hedges' g [95 %-KI]	-3,28 [-4,21; -2,35]	-2,60 [-3,46; -1,73]	---
Woche 21 – 24			
n (%)	18 (78,3)	16 (84,2)	14 (70,0)
MW (SD)	1,84 (1,152)	1,94 (1,166)	2,57 (0,862)
Median (Min.; Max.)	1,77 (0,1; 4)	2,09 (0; 4)	2,37 (1,3; 4)
Änderung von Baseline zu Woche 21 – 24			
n (%)	18 (78,3)	16 (84,2)	14 (70,0)
MW (SD)	-1,19 (1,036)	-0,86 (1,304)	-0,24 (0,781)
Median (Min.; Max.)	-1,11 (-3,7; 0,9)	-0,69 (-3,3; 1,9)	-0,11 (-2,1; 1,1)
LS Mean (SE) ¹	-1,06 (0,359)	-0,81 (0,353)	-0,21 (0,353)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-0,85 (0,403) [-1,66; -0,03]	-0,60 (0,402) [-1,41; 0,21]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0211	0,0718	---
Hedges' g [95 %-KI]	-2,37 [-3,28; -1,47]	-1,70 [-2,54; -0,86]	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
¹ ANCOVA-Modell mit ungerundetem morgendlichen und abendlichen Baseline-Wert als Kovariaten und Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; ObsRO: Observer Reported Outcome (betreuungspersonberichtetes Ergebnis); PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; PRO: Patient-Reported Outcome (patientenberichtetes Ergebnis); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Die zusammengefasste Auswertung beider Instrumente wurde ebenfalls zu den 4-Wochen-Intervallen durchgeführt (Tabelle 4-33). Die Ergebnisse dieser Analyse bestätigen die oben dargestellten Ergebnisse zu den einzelnen Studienwochen (Tabelle 4-32). Die Ergebnisse für die morgendliche und abendlichen Scores bestätigen diejenigen der kombinierten Scores und sind im Anhang 4-G dargestellt (Tabelle 4-156 und Tabelle 4-157).

Schlafparameter

Betreuungspersonberichtet basierend auf Albireo ObsRO

Tabelle 4-34: Analyse der Änderung der Schlafparameter – Prozentsatz der Tage, an denen Blut aufgrund von Kratzen zu sehen ist) von Baseline zu 4-Wochen-Intervallen (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Prozentsatz der Tage, an denen Blut aufgrund von Kratzen zu sehen ist			
Baseline			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	40,98 (37,338)	40,76 (37,115)	50,18 (36,740)
Median (Min.; Max.)	28,57 (0; 100)	28,57 (0; 100)	44,51 (0; 100)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Woche 1 – 4			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	26,56 (30,572)	27,79 (32,722)	34,39 (31,376)
Median (Min.; Max.)	14,29 (0; 100)	17,86 (0; 100)	25,33 (0; 89,3)
Änderung von Baseline zu Woche 1 – 4			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	-14,42 (28,076)	-12,97 (26,312)	-15,79 (21,019)
Median (Min.; Max.)	-4,40 (-71,4; 42,9)	-6,32 (-75; 20;1)	-10,71 (-81,5; 10,7)
LS Mean (SE) ¹	-14,63 (6,300)	-13,47 (6,647)	-12,94 (6,698)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-1,69 (6,781) [-15,28; 11,90]	-0,53 (7,087) [-14,73; 13,68]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,4022	0,4705	---
Hedges' g [95 %-KI]	-0,26 [-0,86; 0,34]	-0,08 [-0,71; 0,55]	---
Woche 9 – 12			
n (%)	23 (100,0)	18 (94,7)	20 (100,0)
MW (SD)	11,76 (18,324)	26,13 (34,130)	36,69 (38,574)
Median (Min.; Max.)	3,70 (0; 80)	8,00 (0; 100)	19,64 (0; 100)
Änderung von Baseline zu Woche 9 – 12			
n (%)	23 (100,0)	18 (94,7)	20 (100,0)
MW (SD)	-29,22 (36,416)	-16,89 (39,279)	-13,49 (28,262)
Median (Min.; Max.)	-20,00 (-100; 17,9)	-5,37 (-92,9; 51,9)	0,00 (-91,7; 17,9)
LS Mean (SE) ¹	-29,35 (7,837)	-16,35 (8,308)	-8,82 (8,318)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-20,52 (8,413) [-37,39; -3,66]	-7,52 (8,906) [-25,38; 10,33]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0090	0,2010	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Hedges' g [95 %-KI]	-2,55; [-3,35; -1,74]	-0,90; [-1,57; -0,24]	---
Woche 21 – 24			
n (%)	19 (82,6)	16 (84,2)	14 (70,0)
MW (SD)	15,02 (27,902)	28,42 (38,020)	24,31 (30,966)
Median (Min.; Max.)	0,00 (0; 96,4)	7,74 (0; 100)	11,36 (0; 100)
Änderung von Baseline zu Woche 21 – 24			
n (%)	19 (82,6)	16 (84,2)	14 (70,0)
MW (SD)	-30,82 (35,674)	-15,52 (41,860)	-23,72 (32,040)
Median (Min.; Max.)	-20,00 (-100; 21,4)	-2,12 (-100; 64,9)	-20,72 (-100; 25,9)
LS Mean (SE) ¹	-30,50 (8,961)	-15,65 (9,086)	-21,06 (9,365)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo)¹ [95 %-KI] ¹	-9,44 (10,191) [-30,00; 11,13]	5,41 (10,562) [-15,90; 26,73]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,1799	0,6945	---
Hedges' g [95 %-KI]	-1,03 [-1,77; -0,30]	0,59 [-0,15; 1,32]	---
¹ ANCOVA-Modell mit Baseline-Wert als Kovariate und Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; ObsRO: Observer Reported Outcome (betreuungspersonberichtetes Ergebnis); PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-35: Analyse der Änderung der Schlafparameter – Prozentsatz der Tage mit Hilfe beim Einschlafen von Baseline zu 4-Wochen-Intervallen (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Prozentsatz der Tage mit Hilfe beim Einschlafen			
Baseline			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	81,54 (30,699)	82,10 (36,800)	74,29 (43,318)
Median (Min.; Max.)	100,00 (0; 100)	100,00 (0; 100)	100,00 (0; 100)
Woche 1 – 4			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	66,81 (35,102)	61,73 (38,028)	73,38 (43,402)
Median (Min.; Max.)	78,57 (0; 100)	62,50 (0; 100)	100,00 (0; 100)
Änderung von Baseline zu Woche 1 – 4			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	-14,73 (27,253)	-20,37 (27,855)	-0,91 (7,136)
Median (Min.; Max.)	-3,57 (-80,1; 42,3)	0,00 (-74,9; 3,6)	0,00 (-25; 14,3)
LS Mean (SE) ¹	-18,10 (6,404)	-23,57 (6,733)	-6,45 (6,907)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-11,65 (6,780) [-25,23; 1,94]	-17,12 (7,099) [-31,35; -2,89]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0457	0,0096	---
Hedges' g [95 %-KI]	-1,75 [-2,46; -1,05]	-2,51 [-3,35; -1,67]	---
Woche 9 – 12			
n (%)	23 (100,0)	18 (94,7)	20 (100,0)
MW (SD)	50,51 (41,852)	44,39 (47,839)	73,39 (43,189)
Median (Min.; Max.)	53,57 (0; 100)	15,41 (0; 100)	98,21 (0; 100)
Änderung von Baseline zu Woche 9 – 12			

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
n (%)	23 (100,0)	18 (94,7)	20 (100,0)
MW (SD)	-31,03 (38,661)	-36,72 (47,323)	-0,90 (5,150)
Median (Min.; Max.)	-34,62 (-100; 42,6)	-1,85 (-100; 16,7)	0,00 (-10,7; 10,6)
LS Mean (SE) ¹	-29,64 (9,886)	-35,61 (10,474)	-2,65 (10,660)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-27,00 (10,462) [-47,97; -6,02]	-32,96 (11,110) [-55,24; -10,69]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0063	0,0022	---
Hedges' g [95 %-KI]	-2,63 [-3,45; -1,82]	-3,12 [-4,06; -2,17]	---
Woche 21 – 24			
n (%)	19 (82,6)	16 (84,2)	14 (70,0)
MW (SD)	30,04 (42,020)	46,17 (44,674)	67,21 (45,031)
Median (Min.; Max.)	8,00 (0; 100)	31,02 (0; 100)	95,88 (0; 100)
Änderung von Baseline zu Woche 21 – 24			
n (%)	19 (82,6)	16 (84,2)	14 (70,0)
MW (SD)	-51,75 (42,966)	-32,58 (58,293)	-3,19 (10,814)
Median (Min.; Max.)	-60,29 (-100; 7,1)	-16,80 (-100; 92)	0,00 (-32; 14,3)
LS Mean (SE) ¹	-51,54 (12,496)	-32,82 (12,724)	-7,14 (13,353)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-44,40 (14,282) [-73,22; -15,58]	-25,68 (14,726) [-55,40; 4,04]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0017	0,0442	---
Hedges' g [95 %-KI]	-3,45 [-4,53; -2,37]	-1,97 [-2,85; -1,10]	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik ¹ ANCOVA-Modell mit Baseline-Wert als Kovariate und Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; ObsRO: Observer Reported Outcome (betreuungspersonberichtetes Ergebnis); PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-36: Analyse der Änderung der Schlafparameter – Prozentsatz der Tage mit Notwendigkeit der Beruhigung in der Nacht von Baseline zu 4-Wochen-Intervallen (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Prozentsatz der Tage mit Notwendigkeit der Beruhigung in der Nacht			
Baseline			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	83,75 (30,897)	83,23 (35,289)	73,21 (43,718)
Median (Min.; Max.)	100,00 (0; 100)	100,00 (0; 100)	100,00 (0; 100)
Woche 1 – 4			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	70,83 (32,861)	61,35 (36,998)	72,06 (42,670)
Median (Min.; Max.)	96,43 (0; 100)	82,14 (0; 100)	60,71 (0; 100)
Änderung von Baseline zu Woche 1 – 4			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	-12,92 (28,349)	-21,88 (27,146)	-1,15 (5,983)
Median (Min.; Max.)	0,00 (-70,6; 46,2)	-10,71 (-74,1; 3,6)	0,00 (-15,6; 14,3)
LS Mean (SE) ¹	-15,70 (6,556)	-24,72 (6,908)	-6,56 (7,128)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-9,14 (6,991) [-23,15; 4,87]	-18,16 (7,311) [-32,81; -3,51]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0982	0,0080	---
Hedges' g [95 %-KI]	-1,34 [-2,00; -0,68]	-2,59 [-3,44; -1,74]	---
Woche 9 – 12			
n (%)	23 (100,0)	18 (94,7)	20 (100,0)
MW (SD)	53,95 (39,874)	41,09 (45,694)	68,21 (42,161)
Median (Min.; Max.)	60,71 (0; 100)	9,70 (0; 100)	94,64 (0; 100)
Änderung von Baseline zu Woche 9 – 12			
n (%)	23 (100,0)	18 (94,7)	20 (100,0)
MW (SD)	-29,79 (41,101)	-41,21 (45,805)	-5,00 (12,608)
Median (Min.; Max.)	-15,38 [-100; 46,3]	-23,21 [-100; 16,7]	0,00 [-39,3; 14,3]
LS Mean (SE) ¹	-25,14 (10,047)	-36,97 (10,668)	-4,31 (10,920)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-20,83 (10,710) [-42,30; 0,65]	-32,65 (11,355) [-55,42; -9,89]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0285	0,0029	---
Hedges' g [95 %-KI]	-1,99 [-2,72; -1,26]	-3,02 [-3,95; -2,09]	---
Woche 21 – 24			
n (%)	19 (82,6)	16 (84,2)	14 (70,0)
MW (SD)	33,74 (41,851)	45,22 (43,695)	61,23 (46,468)
Median (Min.; Max.)	9,52 (0; 100)	39,11 (0; 100)	96,88 (0; 100)
Änderung von Baseline zu Woche 21 – 24			
n (%)	19 (82,6)	16 (84,2)	14 (70,0)
MW (SD)	-51,48 (44,998)	-34,87 (53,477)	-7,64 (23,132)
Median (Min.; Max.)	-54,17 (-100; 7,1)	-26,72 (-100; 65,7)	0,00 (-63,6; 14,3)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
LS Mean (SE) ¹	-50,36 (12,416)	-34,93 (12,664)	-12,87 (13,400)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo)¹ [95 %-KI] ¹	-37,50 (14,384) [-66,52; -8,47]	-22,06 (14,732) [-51,79; 7,67]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0063	0,0709	---
Hedges' g [95 %-KI]	-2,92 [-3,91; -1,93]	-1,70 [-2,53; -0,86]	---
¹ ANCOVA-Modell mit Baseline-Wert als Kovariate und Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; ObsRO: Observer Reported Outcome (betreuungspersonberichtetes Ergebnis); PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-37: Analyse der Änderung der Schlafparameter – Prozentsatz der Tage, an denen eine Betreuungsperson beim Kind schlafen muss von Baseline zu 4-Wochen-Intervallen (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Prozentsatz der Tage, an denen eine Betreuungsperson beim Kind schlafen muss			
Baseline			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	76,40 (37,515)	69,49 (43,675)	57,55 (46,323)
Median (Min.; Max.)	100,00 (0; 100)	100,00 (0; 100)	85,71 (0; 100)
Woche 1 – 4			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	61,10 (39,389)	44,92 (39,775)	53,07 (46,704)
Median (Min.; Max.)	71,43 (0; 100)	42,86 (0; 100)	64,15 (0; 100)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Änderung von Baseline zu Woche 1 – 4			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	-15,30 (30,672)	-24,57 (30,617)	-4,49 (8,772)
Median (Min.; Max.)	0,00 (-78; 39)	-3,57 (-92; 3,6)	0,00 (-35,7; 0)
LS Mean (SE) ¹	-17,40 (7,131)	-27,96 (7,561)	-10,88 (7,763)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-6,52 (7,754) [-22,06; 9,02]	-17,08 (8,031) [-33,17; -0,99]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,2021	0,0190	---
Hedges' g [95 %-KI]	-0,88 [-1,50; -0,25]	-2,23 [-3,03; -1,43]	---
Woche 9 – 12			
n (%)	23 (100,0)	18 (94,7)	20 (100,0)
MW (SD)	50,27 (41,545)	31,79 (45,737)	51,81 (46,608)
Median (Min.; Max.)	53,57 (0; 100)	0,00 (0; 100)	48,21 (0; 100)
Änderung von Baseline zu Woche 9 – 12			
n (%)	23 (100,0)	18 (94,7)	20 (100,0)
MW (SD)	-26,12 (45,767)	-36,00 (43,957)	-5,74 (16,032)
Median (Min.; Max.)	-21,16 (-100; 56)	-10,71 (-100; 4)	0,00 (-67,9; 7,7)
LS Mean (SE) ¹	-27,17 (10,239)	-39,86 (10,940)	-14,22 (11,129)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-12,95 (11,124) [-35,25; 9,36]	-25,63 (11,671) [-49,03; -2,23]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,1248	0,0162	---
Hedges' g [95 %-KI]	-1,21 [-1,87; -0,56]	-2,32 [-3,15; -1,50]	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Woche 21 – 24			
n (%)	19 (82,6)	16 (84,2)	14 (70,0)
MW (SD)	32,23 (42,194)	36,87 (43,082)	54,24 (46,745)
Median (Min.; Max.)	4,76 (0; 100)	19,44 (0; 100)	62,95 (0; 100)
Änderung von Baseline zu Woche 21 – 24			
n (%)	19 (82,6)	16 (84,2)	14 (70,0)
MW (SD)	-49,35 (45,622)	-33,14 (47,202)	-5,45 (18,124)
Median (Min.; Max.)	-41,67 (-100; 4,8)	-7,14 (-100; 30,3)	0,00 (-59,1; 18,8)
LS Mean (SE) ¹	-47,94 (11,104)	-34,31 (11,398)	-10,81 (12,022)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-37,13 (12,979) [-63,32; -10,93]	-23,50 (13,150) [-50,04; 3,04]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0033	0,0406	---
Hedges' g [95 %-KI]	-3,23 [-4,27; -2,19]	-2,01 [-2,89; -1,13]	---
¹ ANCOVA-Modell mit Baseline-Wert als Kovariate und Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; ObsRO: Observer Reported Outcome (betreuungspersonberichtetes Ergebnis); PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-38: Analyse der Änderung der Schlafparameter – Häufigkeit des nächtlichen Erwachens von Baseline zu 4-Wochen-Intervallen (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Häufigkeit des nächtlichen Erwachens			
Baseline			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	10,50 (17,374)	8,39 (12,260)	8,98 (19,793)
Median (Min.; Max.)	4,57 (0,4; 84,1)	3,57 (1; 42,2)	4,37 (0,6; 91,8)
Woche 1 – 4			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	7,78 (8,774)	8,68 (14,668)	7,07 (9,371)
Median (Min.; Max.)	5,68 (0,2; 36,9)	2,39 (0,8; 51,3)	4,32 (0,8; 42,6)
Änderung von Baseline zu Woche 1 – 4			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	-2,71 (14,035)	0,28 (12,533)	-1,91 (11,350)
Median (Min.; Max.)	-1,32 (-63,8; 10,8)	-0,54 (-37,3; 35,2)	-0,13 (-49,2; 7,3)
LS Mean (SE) ¹	0,20 (2,384)	1,78 (2,516)	-0,09 (2,532)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	0,29 (2,555) [-4,83; 5,41]	1,88 (2,669) [-3,47; 7,22]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,5455	0,7574	---
Hedges' g [95 %-KI]	0,12 [-0,48; 0,72]	0,74 [0,09; 1,39]	---
Woche 9 – 12			
n (%)	23 (100,0)	18 (94,7)	20 (100,0)
MW (SD)	11,46 (21,754)	5,51 (7,961)	7,14 (8,306)
Median (Min.; Max.)	3,82 (0,1; 96)	1,96 (0,3; 32,2)	4,18 (0,8; 35,3)
Änderung von Baseline zu Woche 9 – 12			

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
n (%)	23 (100,0)	18 (94,7)	20 (100,0)
MW (SD)	0,96 (21,149)	-3,27 (10,464)	-1,84 (13,301)
Median (Min.; Max.)	-1,76 (-44,5; 86,1)	-1,18 (-38,6; 12,1)	-0,49 (-56,5; 11,3)
LS Mean (SE) ¹	2,68 (3,684)	-2,72 (3,912)	-0,75 (3,915)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	3,43 (3,943) [-4,48; 11,33]	-1,97 (4,181) [-10,35; 6,41]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,8057	0,3197	---
Hedges' g [95 %-KI]	0,90 [0,27; 1,53]	-0,50 [-1,15; 0,14]	---
Woche 21 – 24			
n (%)	19 (82,6)	16 (84,2)	14 (70,0)
MW (SD)	14,58 (26,673)	4,50 (7,389)	3,86 (2,850)
Median (Min.; Max.)	2,33 (0; 99)	1,62 (1; 30,1)	4,24 (0,6; 10)
Änderung von Baseline zu Woche 21 – 24			
n (%)	19 (82,6)	16 (84,2)	14 (70,0)
MW (SD)	3,31 (22,275)	-4,68 (9,567)	-0,14 (2,505)
Median (Min.; Max.)	-1,23 (-23,8; 89,1)	-1,23 (-38,3; 0,1)	-0,55 (-4,4; 5,6)
LS Mean (SE)¹	3,69 (4,503)	-4,94 (4,544)	-1,43 (4,718)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	5,12 (5,209) [-5,40; 15,63]	-3,51 (5,337) [-14,28; 7,26]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,8342	0,2574	---
Hedges' g [95 %-KI]	1,11 [0,37; 1,85]	-0,76 [-1,50; -0,02]	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
¹ ANCOVA-Modell mit Baseline-Wert als Kovariate und Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; ObsRO: Observer Reported Outcome (betreuungspersonberichtetes Ergebnis); PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-39: Analyse der Änderung der Schlafparameter – Prozentsatz der Tage, an denen Medikamente eingenommen werden, um den Schlaf zu induzieren von Baseline zu 4-Wochen-Intervallen (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Prozentsatz der Tage, an denen Medikamente eingenommen werden, um den Schlaf zu induzieren			
Baseline			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	21,94 (34,737)	36,84 (48,810)	16,51 (36,369)
Median (Min.; Max.)	0,00 (0; 100)	0,00 (0; 100)	0,00 (0; 100)
Woche 1 – 4			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	21,34 (36,932)	37,82 (45,915)	14,73 (32,512)
Median (Min.; Max.)	0,00 (0; 100)	7,14 (0; 100)	0,00 (0; 96,4)
Änderung von Baseline zu Woche 1 – 4			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	-0,61 (9,172)	0,98 (10,114)	-1,78 (8,589)
Median (Min.; Max.)	0,00 (-25; 24,7)	0,00 (-28,6; 29,2)	0,00 (-25; 12)
LS Mean (SE) ¹	3,37 (2,549)	5,77 (2,680)	2,11 (2,723)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	1,26 (2,717) [-4,18; 6,71]	3,66 (2,899) [-2,15; 9,47]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,6778	0,8942	---
Hedges' g [95 %-KI]	0,48 [-0,13; 1,09]	1,36 [0,66; 2,05]	---
Woche 9 – 12			
n (%)	23 (100,0)	18 (94,7)	20 (100,0)
MW (SD)	23,25 (39,090)	33,15 (46,185)	18,91 (33,862)
Median (Min.; Max.)	0,00 (0; 100)	1,79 (0; 100)	0,00 (0; 100)
Änderung von Baseline zu Woche 9 – 12			
n (%)	23 (100,0)	18 (94,7)	20 (100,0)
MW (SD)	1,31 (17,533)	-5,74 (21,074)	2,40 (19,101)
Median (Min.; Max.)	0,00 (-40,5; 56)	0,00 (-89,2; 3,6)	0,00 (-42,9; 66,8)
LS Mean (SE) ¹	3,89 (5,322)	-0,77 (5,626)	5,21 (5,692)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-1,32 (5,657) [-12,66; 10,02]	-5,98 (6,153) [-18,32; 6,35]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,4083	0,1675	---
Hedges' g [95 %-KI]	-0,24 [-0,84; 0,36]	-1,06 [-1,74; -0,38]	---
Woche 21 – 24			
n (%)	19 (82,6)	16 (84,2)	14 (70,0)
MW (SD)	22,39 (37,544)	45,79 (49,256)	7,66 (19,589)
Median (Min.; Max.)	0,00 (0; 100)	18,52 (0; 100)	0,00 (0; 59,1)
Änderung von Baseline zu Woche 21 – 24			
n (%)	19 (82,6)	16 (84,2)	14 (70,0)
MW (SD)	-0,03 (9,811)	2,04 (33,652)	5,50 (19,857)
Median (Min.; Max.)	0,00 (-25; 22,9)	0,00 (-81,7; 100)	0,00 (-23,1; 51,9)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
LS Mean (SE) ¹	1,74 (6,970)	6,72 (7,188)	3,41 (7,643)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo)¹ [95 %-KI] ¹	-1,67 (8,121) [-18,06; 14,72]	3,30 (9,025) (-14,91; 21,51)	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,4189	0,6419	---
Hedges' g [95 %-KI]	-0,23 [-0,92; 0,46]	0,45 [-0,28; 1,17]	---
¹ ANCOVA-Modell mit Baseline-Wert als Kovariate und Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; ObsRO: Observer Reported Outcome (betreuungspersonberichtetes Ergebnis); PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-40: Analyse der Änderung der Schlafparameter – Abendliche Beurteilung der Müdigkeit von Baseline zu 4-Wochen-Intervallen (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Abendliche Beurteilung der Müdigkeit			
Baseline			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	2,32 (0,896)	2,27 (1,108)	2,69 (0,554)
Median (Min.; Max.)	2,14 (0; 4)	2,62 (0; 3,9)	2,63 (2; 4)
Woche 1 – 4			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	1,77 (0,900)	1,82 (0,901)	2,28 (0,723)
Median (Min.; Max.)	1,89 (0; 3,6)	2,00 (0; 3)	2,29 (1,1; 4)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Änderung von Baseline zu Woche 1 – 4			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	-0,55 (0,647)	-0,46 (0,828)	-0,41 (0,425)
Median (Min.; Max.)	-0,32 (-2,6; 0,3)	-0,22 (-2; 1,1)	-0,29 (-1,2; 0,2)
LS Mean (SE) ¹	-0,57 (0,173)	-0,50 (0,183)	-0,34 (0,187)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-0,23 (0,188) [-0,61; 0,14]	-0,16 (0,198) [-0,5; 0,23]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,095	0,2080	---
Hedges' g [95 %-KI]	-1,31 [-1,97; -0,65]	-0,88 [-1,53; -0,22]	---
Woche 9 – 12			
n (%)	23 (100,0)	18 (94,7)	20 (100,0)
MW (SD)	1,24 (0,989)	1,67 (1,188)	2,25 (0,878)
Median (Min.; Max.)	1,25 (0; 3,4)	1,85 (0; 3,6)	2,18 (1; 4)
Änderung von Baseline zu Woche 9 – 12			
n (%)	23 (100,0)	18 (94,7)	20 (100,0)
MW (SD)	-1,08 (0,958)	-0,73 (1,376)	-0,44 (0,738)
Median (Min.; Max.)	-0,83 (-3,2; 0,1)	-0,20 (-3,4; 0,9)	-0,26 (-1,9; 0,7)
LS Mean (SE) ¹	-1,31 (0,272)	-0,91 (0,289)	-0,51 (0,291)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-0,79 (0,296) [-1,39; -0,20]	-0,40 (0,312) [-1,03; 0,22]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0049	0,1023	---
Hedges' g [95 %-KI]	-2,82 [-3,66; -1,97]	-1,38 [-2,09; -0,67]	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Woche 21 – 24			
n (%)	19 (82,6)	16 (84,2)	14 (70,0)
MW (SD)	1,36 (1,075)	1,61 (1,151)	2,13 (1,125)
Median (Min.; Max.)	1,44 (0; 3,7)	1,50 (0; 3,9)	2,09 (0; 4)
Änderung von Baseline zu Woche 21 – 24			
n (%)	19 (82,6)	16 (84,2)	14 (70,0)
MW (SD)	-1,08 (1,041)	-0,89 (1,450)	-0,49 (0,953)
Median (Min.; Max.)	-1,07 (-3,2; 0,4)	-0,44 (-3,4; 1,3)	-0,21 (-2,2; 1,3)
LS Mean (SE) ¹	-1,27 (0,333)	-1,00 (0,337)	-0,54 (0,349)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-0,74 (0,381) [-1,50; 0,03]	-0,47 (0,393) [-1,26; 0,33]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0301	0,1210	---
Hedges' g [95 %-KI]	-2,17 [-3,03; -1,30]	-1,36 [-2,16; -0,56]	---
¹ ANCOVA-Modell mit Baseline-Wert als Kovariate und Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; ObsRO: Observer Reported Outcome (betreuungspersonberichtetes Ergebnis); PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

In Analogie zu den bei den Pruritusbewertungen beobachteten Verbesserungen führte die Behandlung mit Odevixibat zu einer Verbesserung der Schlafparameter der Patienten, gemessen anhand des Albireo ObsRO Instruments. Bei den mit Odevixibat behandelten Patienten wurden bereits früh im Verlauf der Behandlung im Vergleich zu Placebo Mittelwertverringerungen gegenüber Baseline für den Prozentsatz der Tage, an denen Hilfe beim Einschlafen benötigt wurde (Tabelle 4-35), den Prozentsatz der Tage mit Notwendigkeit der Beruhigung in der Nacht (Tabelle 4-36), den Prozentsatz der Tage, an denen eine Betreuungsperson beim Kind schlafen muss (Tabelle 4-39), sowie für die abendliche Beurteilung der Müdigkeit (Tabelle 4-40) beobachtet. Bei den mit Placebo behandelten

Patienten wurden für diese Schlafparameter nur minimale Änderungen gegenüber Baseline beobachtet, während in beiden Odevixibat-Behandlungsgruppen Verbesserungen gegenüber Baseline beobachtet wurden.

Für den Prozentsatz der Tage, an denen Hilfe beim Einschlafen benötigt wurde, zeigten sich zu allen Messzeitpunkten basierend auf der Mittelwertdifferenz statistisch signifikante und basierend auf dem Hedges' g relevante Unterschiede zugunsten von Odevixibat in beiden Dosen im Vergleich zu Placebo. Beim Prozentsatz der Tage mit Notwendigkeit der Beruhigung in der Nacht wurde zu allen Messzeitpunkten ein deutlicher Vorteil für Odevixibat in beiden Dosen im Vergleich zu Placebo gesehen, der teilweise auch statistische Signifikanz basierend auf der Mittelwertdifferenz erreichte. Das Hedges' g zeigte zu allen Messzeitpunkten einen relevanten Unterschied zugunsten von Odevixibat. Gleiches gilt für den Prozentsatz der Tage, an denen eine Betreuungsperson beim Kind schlafen muss, sowie für die abendliche Beurteilung der Müdigkeit.

Es wurden keine deutlichen Unterschiede zwischen mit Odevixibat und mit Placebo behandelten Patienten für den Prozentsatz der Tage festgestellt, an denen durch die Betreuungsperson Blut aufgrund von Kratzen gesehen wurde (Tabelle 4-34), hinsichtlich der Häufigkeit des nächtlichen Erwachens (Tabelle 4-38) oder für den Prozentsatz der Tage, an denen Medikamente eingenommen wurden, um den Schlaf zu induzieren (Tabelle 4-39). Für diese drei Parameter zeigte sich eine große Variabilität in den Daten sowohl zu Studienbeginn als auch am Ende der Behandlung (im Bereich von ungefähr 0 bis 100), was darauf hinweist, dass eine kleine Anzahl von Patienten mit hohen Werten diese Ergebnisse wahrscheinlich verzerrt.

Patientenbericht basierend auf Albireo PRO

Tabelle 4-41: Analyse der Änderung der Schlafparameter – Einschlafschwierigkeiten von Baseline zu 4-Wochen-Intervallen (Albireo PRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 3	N = 5	N = 2
Statistik			
Einschlafschwierigkeiten			
Baseline			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	3,05 (0,064)	3,15 (0,673)	2,25 (1,162)
Median (Min.; Max.)	3,05 (3; 3,1)	3,14 (2,2; 4)	2,25 (1,4; 3,1)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 3	N = 5	N = 2
Statistik			
Woche 1 – 4			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	2,32 (0,635)	2,55 (0,952)	1,79 (0,960)
Median (Min.; Max.)	2,32 (1,9; 2,8)	3,00 (1,1; 3,3)	1,79 (1,1; 2,5)
Änderung von Baseline zu Woche 1 – 4			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	-0,72 (0,699)	-0,59 (0,881)	-0,46 (0,202)
Median (Min.; Max.)	-0,72 (-1,2; -0,2)	-0,20 (-1,9; 0,1)	-0,46 (-0,6; -0,3)
LS Mean (SE) ¹	-0,64 (0,548)	-0,89 (0,528)	-1,61 (0,956)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	0,97 (1,144) [-2,67; 4,62]	0,73 (0,843) [-1,96; 3,41]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,7716	0,7736	---
Hedges' g [95 %-KI]	1,25 [-0,89; 3,39]	1,14 [-0,61; 2,88]	---
Woche 9 – 12			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	0,74 (0,641)	2,20 (1,502)	1,88 (0,682)
Median (Min.; Max.)	0,74 (0,3; 1,2)	2,29 (0,5; 4)	1,88 (1,4; 2,4)
Änderung von Baseline zu Woche 9 – 12			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	-2,31 (0,705)	-0,95 (1,453)	-0,38 (0,480)
Median (Min.; Max.)	-2,31 (-2,8; -1,8)	-0,61 (-3; 0,5)	-0,38 (-0,7; 0)
LS Mean (SE) ¹	-2,24 (0,974)	-0,92 (0,939)	-1,27 (1,700)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-0,97 (2,034) [-7,44; 5,50]	0,35 (1,498) [-4,42; 5,11]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,3328	0,5837	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 3	N = 5	N = 2
Statistik			
Hedges' g [95 %-KI]	-0,70 [-2,72; 1,32]	0,30 [-1,34; 1,95]	---
Woche 21 – 24			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	0,82 (1,099)	2,33 (1,462)	2,00 (0,909)
Median (Min.; Max.)	0,82 (0; 1,6)	2,00 (0,9; 4)	2,00 (1,4; 2,6)
Änderung von Baseline zu Woche 21 – 24			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	-2,22 (1,164)	-0,82 (1,471)	-0,25 (0,253)
Median (Min.; Max.)	-2,22 (-3; -1,4)	-0,90 (-3; 0,6)	-0,25 (-0,4; -0,1)
LS Mean (SE) ¹	-2,15 (1,036)	-0,76 (0,998)	-1,13 (1,808)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-1,02 (2,162) [-7,90; 5,86]	0,37 (1,593) [-4,70; 5,44]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,3341	0,5843	---
Hedges' g [95 %-KI]	-0,69 [-2,71; 1,32]	0,31 [-1,34; 1,95]	---
¹ ANCOVA-Modell mit Baseline-Wert als Kovariate und Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im notwendigen Alter für das Ausfüllen der PRO Items; n: Anzahl der Patienten mit Wert; PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; PRO: Patient-Reported Outcome (patientenberichtetes Ergebnis); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-42: Analyse der Änderung der Schlafparameter – Durchschlafschwierigkeiten von Baseline zu 4-Wochen-Intervallen (Albireo PRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 3	N = 5	N = 2
Durchschlafschwierigkeiten			
Baseline			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	3,08 (0,109)	3,04 (0,919)	1,89 (1,667)
Median (Min.; Max.)	3,08 (3; 3,2)	3,21 (1,6; 4)	1,89 (0,7; 3,1)
Woche 1 – 4			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	2,38 (0,884)	2,61 (1,009)	1,77 (1,086)
Median (Min.; Max.)	2,38 (1,8; 3)	3,00 (1,2; 3,7)	1,77 (1; 2,5)
Änderung von Baseline zu Woche 1 – 4			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	-0,70 (0,775)	-0,43 (0,984)	-0,13 (0,581)
Median (Min.; Max.)	-0,70 (-1,3; -0,2)	-0,32 (-2,1; 0,4)	-0,13 (-0,5; 0,3)
LS Mean (SE) ¹	-0,49 (0,657)	-0,70 (0,651)	-1,47 (1,192)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	0,98 (1,455) [-3,65; 5,61]	0,77 (1,001) [-2,41; 3,96]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,7253	0,7518	---
Hedges' g [95 %-KI]	1,02 [-1,07; 3,10]	0,98 [-0,74; 2,70]	---
Woche 9 – 12			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	0,57 (0,606)	2,27 (1,636)	1,91 (0,732)
Median (Min.; Max.)	0,57 (0,1; 1)	2,29 (0,4; 4)	1,91 (1,4; 2,4)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 3	N = 5	N = 2
Änderung von Baseline zu Woche 9 – 12			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	-2,51 (0,497)	-0,77 (1,498)	0,02 (0,934)
Median (Min.; Max.)	-2,51 (-2,9; -2,2)	-0,51 (-3,1; 0,6)	0,02 (-0,6; 0,7)
LS Mean (SE) ¹	-2,37 (1,080)	-0,65 (1,071)	-0,81 (1,960)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-1,56 (2,392) [-9,17; 6,06]	0,16 (1,645) [-5,07; 5,40]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,2808	0,5364	---
Hedges' g [95 %-KI]	-0,98 [-3,06; 1,09]	0,13 [-1,52; 1,77]	---
Woche 21 – 24			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	0,53 (0,742)	2,25 (1,477)	2,14 (1,061)
Median (Min.; Max.)	0,53 (0; 1,1)	2,00 (0,8; 4)	2,14 (1,4; 2,9)
Änderung von Baseline zu Woche 21 – 24			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	-2,55 (0,634)	-0,78 (1,416)	0,25 (0,606)
Median (Min.; Max.)	-2,55 (-3; -2,1)	-0,80 (-3,1; 0,4)	0,25 (-0,2; 0,7)
LS Mean (SE) ¹	-2,45 (1,019)	-0,49 (1,010)	-0,18 (1,849)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-2,28 (2,256) [-9,46; 4,90]	-0,31 (1,552) [-5,25; 4,63]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,1936	0,4276	---
Hedges' g [95 %-KI]	-1,53 [-3,75; 0,70]	-0,25 [-1,90; 1,39]	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 3	N = 5	N = 2
Statistik			
¹ ANCOVA-Modell mit Baseline-Wert als Kovariate und Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im notwendigen Alter für das Ausfüllen der PRO Items; n: Anzahl der Patienten mit Wert; PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; PRO: Patient-Reported Outcome (patientenberichtetes Ergebnis); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-43: Analyse der Änderung der Schlafparameter – Prozentsatz der Tage mit nächtlichem Aufwachen von Baseline zu 4-Wochen-Intervallen (Albireo PRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 3	N = 5	N = 2
Statistik			
Prozentsatz der Tage mit nächtlichem Aufwachen			
Baseline			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	100,00 (0,000)	98,00 (4,472)	64,29 (50,508)
Median (Min.; Max.)	100,00 (100; 100)	100,00 (90; 100)	64,29 (28,6; 100)
Woche 1 – 4			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	80,87 (14,196)	82,25 (32,047)	76,79 (27,779)
Median (Min.; Max.)	80,87 (70,8; 90,9)	100,00 (26,1; 100)	76,79 (57,1; 96,4)
Änderung von Baseline zu Woche 1 – 4			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	-19,13 (14,196)	-15,75 (27,680)	12,50 (22,728)
Median (Min.; Max.)	-19,13 (-29,2; -9,1)	0,00 (-63,9; 0)	12,50 (-3,6; 28,6)
LS Mean (SE) ¹	-14,83 (11,719)	-29,15 (10,595)	-25,44 (20,037)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 3	N = 5	N = 2
Statistik			
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	10,60 (25,396) [-70,22; 91,43]	-3,72 (18,146) [-61,47; 54,03]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,6478	0,4254	---
Hedges' g [95 %-KI]	0,65 [-1,36; 2,66]	-0,28 [-1,93; 1,36]	---
Woche 9 – 12			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	14,38 (6,864)	71,00 (40,062)	96,43 (5,051)
Median (Min.; Max.)	14,38 (9,5; 19,2)	100,00 (20; 100)	96,43 (92,9; 100)
Änderung von Baseline zu Woche 9 – 12			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	-85,62 (6,864)	-27,00 (38,013)	32,14 (45,457)
Median (Min.; Max.)	-85,62 (-90,5; -80,8)	0,00 (-80; 0)	32,14 (0; 64,3)
LS Mean (SE) ¹	-79,96 (30,163)	-24,03 (27,269)	5,13 (51,572)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-85,09 (65,365) [-293,11; 122,93]	-29,16 (46,704) [-177,79; 119,47]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,1420	0,2883	---
Hedges' g [95 %-KI]	-2,01 [-4,42; 0,39]	-0,87 [-2,57; 0,83]	---
Woche 21 – 24			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	10,00 (14,142)	69,33 (45,117)	78,57 (30,305)
Median (Min.; Max.)	10,00 (0; 20)	100,00 (0; 100)	78,57 (57,1; 100)
Änderung von Baseline zu Woche 21 – 24			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	-90,00 (14,142)	-28,67 (44,071)	14,29 (20,203)
Median (Min.; Max.)	-90,00 (-100; -80)	0,00 (-100; 0)	14,29 (0; 28,6)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 3	N = 5	N = 2
Statistik			
LS Mean (SE) ¹	-90,20 (35,387)	-21,34 (31,992)	13,11 (60,505)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-103,31 (76,687) [-347,37; 140,74]	-34,45 (54,794) [-208,83; 139,93]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,1353	0,2871	---
Hedges' g [95 %-KI]	-2,08 [-4,52; 0,35]	-0,87 [-2,58; 0,83]	---
¹ ANCOVA-Modell mit Baseline-Wert als Kovariate und Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im notwendigen Alter für das Ausfüllen der PRO Items; n: Anzahl der Patienten mit Wert; PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; PRO: Patient-Reported Outcome (patientenberichtetes Ergebnis); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-44: Analyse der Änderung der Schlafparameter – Morgendliche Müdigkeit von Baseline zu 4-Wochen-Intervallen (Albireo PRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 3	N = 5	N = 2
Statistik			
Morgendliche Müdigkeit			
Baseline			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	2,95 (0,064)	3,21 (0,727)	2,93 (1,414)
Median (Min.; Max.)	2,95 (2,9; 3)	3,29 (2,1; 4)	2,93 (1,9; 3,9)
Woche 1 – 4			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	1,97 (0,367)	2,67 (0,916)	2,02 (1,641)
Median (Min.; Max.)	1,97 (1,7; 2,2)	3,00 (1,6; 3,8)	2,02 (0,9; 3,2)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 3	N = 5	N = 2
Statistik			
Änderung von Baseline zu Woche 1 – 4			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	-0,99 (0,303)	-0,54 (0,976)	-0,91 (0,227)
Median (Min.; Max.)	-0,99 (-1,2; -0,8)	-0,53 (-2,1; 0,5)	-0,91 (-1,1; -0,8)
LS Mean (SE) ¹	-1,06 (0,747)	-0,88 (0,768)	-1,44 (1,072)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	0,38 (1,264) [-3,65; 4,40]	0,56 (0,937) [-2,42; 3,54]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,6074	0,7035	---
Hedges' g [95 %-KI]	0,41 [-1,57; 2,39]	0,67 [-1,01; 2,34]	---
Woche 9 – 12			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	0,56 (0,728)	2,38 (1,624)	2,02 (1,439)
Median (Min.; Max.)	0,56 (0; 1,1)	2,57 (0,6; 4)	2,02 (1; 3)
Änderung von Baseline zu Woche 9 – 12			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	-2,39 (0,664)	-0,83 (1,542)	-0,91 (0,025)
Median (Min.; Max.)	-2,39 (-2,9; -1,9)	-0,43 (-3,2; 0,6)	-0,91 (-0,9; -0,9)
LS Mean (SE) ¹	-2,44 (1,167)	-0,93 (1,199)	-1,42 (1,675)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-1,02 (1,974) [-7,30; 5,27]	0,49 (1,464) [-4,17; 5,15]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,3213	0,6207	---
Hedges' g [95 %-KI]	-0,70 [-2,72; 1,32]	0,38 [-1,28; 2,03]	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 3	N = 5	N = 2
Statistik			
Woche 21 – 24			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	0,83 (1,167)	2,32 (1,547)	2,00 (1,465)
Median (Min.; Max.)	0,83 (0; 1,7)	2,13 (0,7; 4)	2,00 (1; 3)
Änderung von Baseline zu Woche 21 – 24			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	-2,13 (1,102)	-0,89 (1,545)	-0,93 (0,051)
Median (Min.; Max.)	-2,13 (-2,9; -1,4)	-0,87 (-3,3; 0,5)	-0,93 (-1; -0,9)
LS Mean (SE) ¹	-2,17 (1,191)	-0,80 (1,225)	-1,28 (1,710)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-0,89 (2,015) [-7,31; 5,52]	0,47 (1,494) [-4,28; 5,23]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,3438	0,6136	---
Hedges' g [95 %-KI]	-0,61 [-2,61; 1,40]	0,35 [-1,30; 2,00]	---
¹ ANCOVA-Modell mit Baseline-Wert als Kovariate und Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im notwendigen Alter für das Ausfüllen der PRO Items; n: Anzahl der Patienten mit Wert; PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; PRO: Patient-Reported Outcome (patientenberichtetes Ergebnis); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-45: Analyse der Änderung der Schlafparameter – Abendliche Müdigkeit von Baseline zu 4-Wochen-Intervallen (Albireo PRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 3	N = 5	N = 2
Statistik			
Abendliche Müdigkeit			
Baseline			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	3,14 (0,202)	2,91 (0,828)	2,75 (0,556)
Median (Min.; Max.)	3,14 (3; 3,3)	2,90 (1,6; 3,9)	2,75 (2,4; 3,1)
Woche 1 – 4			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	2,45 (0,834)	2,48 (0,859)	1,80 (1,086)
Median (Min.; Max.)	2,45 (1,9; 3)	2,84 (1,3; 3,4)	1,80 (1; 2,6)
Änderung von Baseline zu Woche 1 – 4			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	-0,70 (0,632)	-0,43 (,906)	-0,95 (0,530)
Median (Min.; Max.)	-0,70 [-1,1; -0,2]	-0,01 [-2; 0,1]	-0,95 [-1,3; -0,6]
LS Mean (SE) ¹	-0,32 (0,530)	-1,62 (0,720)	-2,63 (0,959)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	2,31 (1,209) [-1,54; 6,16]	1,01 (0,642) [-1,03; 3,05]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,9240	0,8932	---
Hedges' g [95 %-KI]	2,98 [0,13; 5,83]	1,31 [-0,47; 3,08]	---
Woche 9 – 12			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	0,50 (0,651)	2,27 (1,541)	1,82 (1,061)
Median (Min.; Max.)	0,50 (0; 1)	2,57 (0,6; 3,8)	1,82 (1,1; 2,6)
Änderung von Baseline zu Woche 9 – 12			

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 3	N = 5	N = 2
Statistik			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	-2,65 (0,449)	-0,64 (1,604)	-0,93 (0,505)
Median (Min.; Max.)	-2,65 (-3; -2,3)	-0,33 (-3,2; 0,8)	-0,93 (-1,3; -0,6)
LS Mean (SE) ¹	-2,76 (2,050)	-2,23 (1,134)	-1,79 (1,539)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	0,53 (2,585) [-7,70; 8,76]	0,97 (1,373) [-3,40; 5,34]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,5746	0,7349	---
Hedges' g [95 %-KI]	0,32 [-1,65; 2,29]	0,59 [-1,08; 2,26]	---
Woche 21 – 24			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	0,84 (1,125)	2,26 (1,519)	1,70 (1,540)
Median (Min.; Max.)	0,84 (0; 1,6)	2,13 (0,8; 3,8)	1,70 (0,6; 2,8)
Änderung von Baseline zu Woche 21 – 24			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	-2,30 (0,923)	-0,65 (1,623)	-1,05 (0,985)
Median (Min.; Max.)	-2,30 (-3; -1,6)	-0,77 (-3,2; 1)	-1,05 (-1,8; -0,4)
LS Mean (SE) ¹	-1,90 (1,253)	-1,75 (1,702)	-2,85 (2,267)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	0,95 (2,859) [-8,14; 10,05]	1,10 (1,518) [-3,73; 5,94]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,6196	0,7402	---
Hedges' g [95 %-KI]	0,52 [-1,47; 2,51]	0,60 [-1,07; 2,27]	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 3	N = 5	N = 2
Statistik			
¹ ANCOVA-Modell mit Baseline-Wert als Kovariate und Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im notwendigen Alter für das Ausfüllen der PRO Items; n: Anzahl der Patienten mit Wert; PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; PRO: Patient-Reported Outcome (patientenberichtetes Ergebnis); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Insgesamt waren 10 Patienten in der Studie PEDFIC 1 zu Baseline mindestens 8 Jahre alt (Odevixibat 40 µg/kg/Tag: 3 Patienten; Odevixibat 120 µg/kg/Tag: 5 Patienten; Placebo: 2 Patienten) und hatten den Albireo PRO zu Baseline vollständig ausgefüllt. Die Anzahl der Patienten war für eine belastbare statistische Analyse nicht ausreichend, da auch nicht für alle Patienten zu jedem Messzeitpunkt vollständige Daten zur Verfügung standen.

Für Einschlafschwierigkeiten, Durchschlafschwierigkeiten sowie den Prozentsatz der Tage mit nächtlichem Aufwachen zeigte sich eine Verbesserung bezüglich der Mittelwertveränderungen zu den Wochen 21 – 24 gegenüber Baseline in beiden Odevixibat-Gruppen im Vergleich zur Placebo-Gruppe (Tabelle 4-41, Tabelle 4-42 und Tabelle 4-43). Hinsichtlich der Bewertung der morgendlichen und abendlichen Müdigkeit (Tabelle 4-44 und Tabelle 4-45) wurden zu den Wochen 21 – 24 vergleichbare Ergebnisse zwischen der Placebo- und der Odevixibat-Gruppe 120 µg/kg/Tag beobachtet. In der Odevixibat-Gruppe 40 µg/kg/Tag zeigte sich für die Mittelwertveränderungen gegenüber Baseline für beide Parameter im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine Verbesserung.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur ein RCT sowie eine offene einarmige Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Odevixibat vorliegen, wird keine Meta-Analyse durchgeführt. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.2.3 Leberparameter – RCT

Tabelle 4-46: Operationalisierung von „Leberparameter“

Studie	Operationalisierung
PEDFIC 1	<u>Biochemische Leberparameter:</u> Es werden die Ergebnisse für den sekundären Wirksamkeitsendpunkt der Änderungen von Baseline zu Woche 12 und 24 der ALT-Konzentration und die Ergebnisse für die explorativen Endpunkte der Änderungen von Baseline zu Woche 4 für die ALT-Konzentration und zu den Wochen 4, 12 und 24 für die AST- und GGT-Konzentration sowie Gesamtbilirubin dargestellt. <u>Leberpathologie:</u> Im Rahmen der Veränderungen der Leberpathologie werden die folgenden Endpunkte ausgewertet: PELD/MELD, APRI/FIB-4 und Erfassung der Leberfibrose (mittels Fibroscan®). <u>Erhebung:</u> <u>Biochemische Leberparameter:</u> Die Messungen wurden ab Randomisierung bei allen Studienvisiten (ausgenommen Woche 22 [Studienvisite 8]) durchgeführt. <u>Leberpathologie:</u> <u>PELD/MELD</u> Der PELD/MELD ist ein explorativer Endpunkt der Studie PEDFIC 1. Die Scores werden verwendet, um den relativen Schweregrad und die Überlebenswahrscheinlichkeit von Kindern, die auf eine Lebertransplantation warten, abzuschätzen. Der PELD-Score wird für Kinder bis 12 Jahre berechnet. Für Kinder ab 13 Jahren wird der MELD-Score berechnet. Der PELD-Score basiert auf den folgenden Testergebnissen: Albumin, Bilirubin, INR, Wachstum (basierend auf Geschlecht, Größe und Gewicht) und Alter bei der Aufnahme in die Transplantationsliste. Diese Bewertung kann von negativen (z. B. von -10) bis hin zu positiven Werten (z. B. 50) reichen. $\text{PELD-Score} = 4,80 * \ln(\text{Gesamtbilirubin}) + 18,57 * \ln(\text{INR}) - 6,87 * \ln(\text{Albumin}) + 4,36$ (falls Patient < 1 Jahr: Die Scores für Patienten, die vor dem ersten Geburtstag für eine Lebertransplantation in Frage kommen, umfassen weiterhin den für das Alter [< 1 Jahr] zugewiesenen Wert bis der Patient das Alter von 24 Monaten erreicht hat + 6,67 (wenn der Patient Wachstumsstörungen hat [≤ 2 SD])). Laborwerte unter 1,0 werden für die Berechnung des PELD-Scores auf 1,0 gesetzt. Der MELD-Score basiert auf den folgenden Labortestergebnissen: Serum-Kreatinin, Bilirubin, INR und Serum-Natrium und reicht von 6 (niedriger Krankheitsgrad) bis 40 (schwer krank). $\text{MELD-Score} = 9,57 * \ln(\text{Kreatinin}) + 3,78 * \ln(\text{Gesamtbilirubin}) + 11,2 * \ln(\text{INR}) + 6,43$ Laborwerte unter 1,0 werden auf 1,0 gesetzt und Serum-Kreatinin-Werte über 4,0 mg/dl (entsprechend 353,6 $\mu\text{mol/l}$) werden zur Berechnung des MELD-Scores auf 4,0 gesetzt. <u>APRI/FIB-4</u> Die Marker für Fibrose, der APRI und der FIB-4, wurden bei Randomisierung und am Ende der Behandlung berechnet. Der APRI-Score ist eine Methode zur Messung der Leberfibrose. Je niedriger der APRI-Wert ist (< 0,5), desto größer ist der negative Vorhersagewert (und die Möglichkeit, eine Zirrhose auszuschließen) und je höher der Wert ist (> 1,5), desto größer ist der positive Vorhersagewert (und die Möglichkeit, eine Zirrhose auszuschließen) [30; 31]. Der FIB-4-Wert schätzt das Ausmaß der Narbenbildung in der Leber. Ein FIB-4-Wert von < 1,45 hat einen negativen Vorhersagewert von 90 % für fortgeschrittene Fibrose (Ishak-Fibrose-Wert 4 – 6, der einen frühen Übergang von Fibrose zu Zirrhose einschließt). Im Gegensatz dazu hätte ein FIB-4 von > 3,25 eine Spezifität von 97 % und einen positiven Vorhersagewert von 65 % für fortgeschrittene Fibrose.

Studie	Operationalisierung
	<i>Fibroscan®</i> Sofern verfügbar, wurde Fibroscan®, ein spezialisierter Ultraschall der Leber zur Messung von Fibrose und Steatose, bei Randomisierung und Woche 24 (Studienvisite 3 bzw. Visite 9/EOT) durchgeführt, um das Stadium der Fibrose und den Grad der Steatose zu bestimmen. <u>Analyse:</u> Die Analyse erfolgte in der ITT-Population. Alle statistischen Analysen wurden mit SAS® Version 9.4 oder höher durchgeführt. <u>Biochemische Leberparameter:</u> Die Analyse basierte auf einem MMRM mit Baseline Serum-ALT-Daten als Kovariate und Behandlungsgruppe, Studienvisite, Behandlung-nach-Studienvisite-Interaktion, Behandlung-nach-Baseline-Interaktion und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten anhand beobachteter Daten. <u>Leberpathologie:</u> Dargestellt werden die Änderungen von Baseline zu Woche 24. Es werden der LS Mean und der entsprechende SE pro Behandlungsarm berichtet sowie der mittlere Unterschied im LS Mean inklusive SE, 95 %-KI, p-Wert und das Hedges' g plus 95 %-KI für den Vergleich der Behandlung (Odevixibat 40 µg/kg/Tag bzw. 120 µg/kg/Tag) gegenüber Placebo dargestellt.
ALT: Alanin-Aminotransferase; APRI: AST to Platelet Ratio Index (AST/Thrombozyten-Ratio-Index); AST: Aspartat-Aminotransferase; FIB-4: Fibrose-4; GGT: Gamma-Glutamyl-Transferase; INR: International Normalized Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MELD: Model for End-stage Liver Disease; MMRM: Mixed Model Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen); PELD: Pediatric End-stage Liver Disease; PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; SAS®: Statistical Analysis System (statistische Software); SE: Standard Error (Standardfehler)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Leberparameter“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PEDFIC 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das gesamte Studienpersonal und die Patienten waren in der Studie PEDFIC 1 verblindet (doppelblindes Studiendesign). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Für den Endpunkt „Leberparameter“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Leberparameter“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Biochemische Laborparameter

Tabelle 4-48: Analyse der Veränderung der ALT-Konzentration (U/l) von Baseline zu Woche 4, 12 und 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Baseline			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	127,7 (165,81)	89,1 (86,94)	76,9 (56,21)
Median (Min.; Max.)	83,00 (21; 798)	59,00 (16; 314)	55,5 (19; 236)
Woche 4			
n (%)	22 (95,7)	18 (94,7)	19 (95,0)
MW (SD)	97,0 (72,53)	133,1 (206,39)	77,4 (49,67)
Median (Min.; Max.)	89,00 (24; 320)	65,5 (16; 866)	58,00 (16; 192)
Änderungen von Baseline zu Woche 4			
n (%)	22 (95,7)	18 (94,7)	19 (95,0)
MW (SD)	-34,9 (169,55)	41,6 (143,36)	-0,8 (23,18)
Median (Min.; Max.)	1,5 (-761; 118)	12,5 (-201; 552)	5,00 (-73; 26)
LS Mean (SE) ¹	-4,05 (25,332);	42,08 (27,703)	-3,72 (27,716)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-0,32 (34,921) [-70,60; 69,95]	45,80 (36,509) [-27,68; 119,29]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,4963	0,8920	---
Hedges' g [95 %-KI]	-0,01 [-0,63; 0,60]	1,65 [0,91; 2,40]	---
Woche 12			
n (%)	22 (95,7)	18 (94,7)	18 (90,0)
MW (SD)	106,1 (106,91)	79,3 (64,92)	83,6 (64,85)
Median (Min.; Max.)	69,5 (9; 414)	58,5 (15; 246)	63,0 (13; 271)
Änderungen von Baseline zu Woche 12			
n (%)	22 (95,7)	18 (94,7)	18 (90,0)
MW (SD)	-25,9 (109,57)	-13,8 (82,39)	1,7 (44,53)
Median (Min.; Max.)	-7,5 (-446; 88)	2,0 (-207; 89)	5,5 (-101; 134)
LS Mean (SE) ¹	5,19 (16,366)	-10,77 (17,711)	-0,74 (18,431)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	5,93 (20,401) [-35,09; 46,95]	-10,03 (21,347) [-52,99; 32,92]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,6137	0,3203	---
Hedges' g [95 %-KI]	0,34 [-0,29; 0,97]	-0,56 [-1,22; 0,11]	---
Woche 24			
n (%)	17 (73,9)	15 (78,9)	11 (55,0)
MW (SD)	58,2 (48,52)	74,0 (49,85)	57,5 (28,52)
Median (Min.; Max.)	43,0 (9; 170)	67,0 (14; 176)	59,0 (14; 108)
Änderungen von Baseline zu Woche 24			
n (%)	17 (73,9)	15 (78,9)	11 (55,0)
MW (SD)	-27,9 (74,08)	-25,3 (87,01)	3,7 (16,43)
Median (Min.; Max.)	-13,00 (-224; 64)	4,0 (-216; 53)	8,0 (-22; 33)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
LS Mean (SE) ¹	-21,35 (13,907)	-21,41 (14,690)	-6,55 (16,333)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-14,81 (16,625) [-48,27; 18,65]	-14,87 (17,252) [-49,61; 19,88]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,1888	0,1967	---
Hedges' g [95 %-KI]	-0,99 [-1,80; -0,19]	-0,97 [-1,79; -0,14]	---
¹ Die Analyse basierte auf einem MMRM mit Baseline Serum-ALT-Daten als Kovariate und Behandlungsgruppe, Studienvsiste, Behandlung-nach-Studienvsiste-Interaktion, Behandlung-nach-Baseline-Interaktion und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten anhand beobachteter Daten. ALT: Alanin-Aminotransferase; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MMRM: Mixed Model Repeated Measures (gemischtes Model für wiederholte Messungen); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Nach 24-wöchiger Behandlung wurde unter Odevixibat eine deutliche Verringerung der Serum-ALT-Konzentrationen und nur minimale Veränderungen in der Placebo-Gruppe beobachtet. Die mittleren Veränderungen der ALT von Baseline zu Woche 24 betrugen -27,9 bzw. -25,3 U/l in den Odevixibat-Gruppen 40 bzw. 120 µg/kg/Tag, verglichen mit einem mittleren Anstieg von 3,7 U/l in der Placebo-Gruppe. Die Mittelwertdifferenz für den Vergleich Odevixibat 40 µg/kg/Tag vs. Placebo lag bei -14,81 (95 %-KI: [-48,27; 18,65]; p = 0,1888) und das Hedges' g betrug -0,99 (95 %-KI: [-1,80; -0,19]). Für den Vergleich Odevixibat 120 µg/kg/Tag vs. Placebo lag die Mittelwertdifferenz bei -14,87 (95 %-KI: [-49,61; 19,88]; p = 0,1967) und das Hedges' g betrug -0,97 (95 %-KI: [-1,79; -0,14]) (Tabelle 4-48).

Tabelle 4-49: Analyse der Veränderung des Gesamtbilirubins ($\mu\text{mol/l}$) von Baseline zu Woche 4, 12 und 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 $\mu\text{g/kg/Tag}$	120 $\mu\text{g/kg/Tag}$	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
Baseline			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	52,16 (48,566)	57,03 (78,695)	53,31 (57,989)
Median (Min.; Max.)	47,30 (5,7; 217,7)	26,40 (2,9; 318,2)	30,70 (5; 195,1)
Woche 4			
n (%)	22 (95,7)	18 (94,7)	19 (95,0)
MW (SD)	49,17 (55,145)	44,14 (57,027)	47,51 (48,976)
Median (Min.; Max.)	28,55 (3,4; 187,5)	15,55 (2,4; 192,7)	32,00 (6,9; 173,3)
Änderungen von Baseline zu Woche 4			
n (%)	22 (95,7)	18 (94,7)	19 (95,0)
MW (SD)	-4,67 (29,807)	-15,30 (45,696)	-7,16 (22,797)
Median (Min.; Max.)	-4,25 (-51,5; 99,4)	-3,85 (-171,7; 63,3)	-2,00 (-65,1; 28)
LS Mean (SE) ¹	4,82 (7,854)	-5,20 (8,307)	3,52 (8,381)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	1,30 (8,360) [-15,48; 18,08]	-8,72 (8,784) [-26,36; 8,91]	---
2-seitiger p-Wert ¹	0,8770	0,3254	---
Hedges' g [95 %-KI]	0,16 [-0,45; 0,78]	-1,05 [-1,73; -0,36]	---
Woche 12			
n (%)	22 (95,7)	18 (94,7)	18 (90,0)
MW (SD)	48,18 (67,403)	38,34 (43,293)	56,23 (77,523)
Median (Min.; Max.)	25,15 (2,6; 285,9)	20,70 (2,2; 153)	24,80 (6; 329)
Änderungen von Baseline zu Woche 12			
n (%)	22 (95,7)	18 (94,7)	18 (90,0)
MW (SD)	-5,96 (48,756)	-21,47 (59,810)	7,12 (49,588)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
Median (Min.; Max.)	-7,30 (-99,5; 145,9)	-1,70 (-215,7; 23,6)	0,30 (-68,6; 183,7)
LS Mean (SE) ¹	4,23 (11,205)	-11,63 (12,306)	15,06 (12,003)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo)¹ [95 %-KI] ¹	-10,84 (14,433) [-39,81; 18,14]	-26,69 (15,259) [-57,32; 3,94]	---
2-seitiger p-Wert ¹	0,4563	0,0862	---
Hedges' g [95 %-KI]	-0,94 [-1,59; -0,28]	-2,20 [-3,02; -1,37]	---
Woche 24			
n (%)	17 (73,9)	15 (78,9)	11 (55,0)
MW (SD)	28,98 (39,380)	49,63 (70,700)	61,99 (60,530)
Median (Min.; Max.)	8,00 (2,5; 134,5)	17,80 (2,2; 210,4)	51,70 (3,3; 208,2)
Änderungen von Baseline zu Woche 24			
n (%)	17 (73,9)	15 (78,9)	11 (55,0)
MW (SD)	-23,71 (38,040)	-19,32 (52,758)	-9,62 (50,294)
Median (Min.; Max.)	-10,09 (-114,5; 54)	-3,50 (-158,7; 63,7)	0,90 (-122,3; 62,9)
LS Mean (SE) ¹	-4,54 (10,582)	-6,51 (11,375)	1,77 (12,106)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo)¹ [95 %-KI] ¹	-6,31 (13,918) [-34,38; 21,75]	-8,28 (14,413) [-37,36; 20,80]	---
2-seitiger p-Wert ¹	0,6524	0,5686	---
Hedges' g [95 %-KI]	-0,56 [-1,34; 0,21]	-0,71 [-1,51; 0,09]	---
¹ Die Analyse basierte auf einem MMRM mit Baseline Serum-ALT-Daten als Kovariate und Behandlungsgruppe, Studienvsiste, Behandlung-nach-Studienvsiste-Interaktion, Behandlung-nach-Baseline-Interaktion und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten anhand beobachteter Daten. ALT: Alanin-Aminotransferase; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MMRM: Mixed Model Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-50: Analyse der Veränderung des Gesamtbilirubins (mg/dl) von Baseline zu Woche 4, 12 und 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
Baseline			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	3,050 (2,8401)	3,336 (4,6027)	3,118 (3,3915)
Median (Min.; Max.)	2,770 (0,33; 12,73)	1,540 (0,17; 18,61)	1,795 (0,29; 11,41)
Woche 4			
n (%)	22 (95,7)	18 (94,7)	19 (95,0)
MW (SD)	2,876 (3,2247)	2,582 (3,3358)	2,778 (2,8642)
Median (Min.; Max.)	1,670 (0,2; 10,97)	0,910 (0,14; 11,27)	1,870 (0,4; 10,13)
Änderungen von Baseline zu Woche 4			
n (%)	22 (95,7)	18 (94,7)	19 (95,0)
MW (SD)	-0,273 (1,7429)	-0,894 (2,6718)	-0,419 (1,3325)
Median (Min.; Max.)	-0,245 (-3,01; 5,81)	-0,225 (-10,04; 3,7)	-0,120 (-3,81; 1,63)
LS Mean (SE) ¹	0,28 (0,459)	-0,31 (0,486)	0,20 (0,490)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	0,08 (0,489) [-0,90; 1,06]	-0,51 (0,514) [-1,54; 0,52]	---
2-seitiger p-Wert ¹	0,8750	0,3267	---
Hedges' g [95 %-KI]	0,16 [-0,45; 0,78]	-1,04 [-1,73; -0,36]	---
Woche 12			
n (%)	22 (95,7)	18 (94,7)	18 (90,0)
MW (SD)	2,819 (3,9417)	2,243 (2,5384)	3,288 (4,5332)
Median (Min.; Max.)	1,470 (0,15; 16,72)	1,210 (0,13; 9)	1,450 (0,35; 19,24)
Änderungen von Baseline zu Woche 12			
n (%)	22 (95,7)	18 (94,7)	18 (90,0)
MW (SD)	-0,347 (2,8515)	-1,256 (3,4999)	0,417 (2,8986)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
Median (Min.; Max.)	-0,430 (-5,82; 8,53)	-0,100 (-12,62; 1,43)	0,020 (-4,01; 10,74)
LS Mean (SE) ¹	0,25 (0,655)	-0,68 (0,720)	0,88 (0,702)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-0,63 (0,844) [-2,33; 1,06]	-1,56 (0,892) [-3,35; 0,23]	---
2-seitiger p-Wert ¹	0,4577	0,0863	---
Hedges' g [95 %-KI]	-0,93 [-1,59; -0,28]	-2,20 [-3,02; -1,37]	---
Woche 24			
n (%)	17 (73,9)	15 (78,9)	11 (55,0)
MW (SD)	1,696 (2,3043)	2,901 (4,1345)	3,625 (3,5408)
Median (Min.; Max.)	0,470 (0,15; 7,87)	1,040 (0,13; 12,3)	3,020 (0,19; 12,18)
Änderungen von Baseline zu Woche 24			
n (%)	17 (73,9)	15 (78,9)	11 (55,0)
MW (SD)	-1,385 (2,2248)	-1,132 (3,0849)	-0,563 (2,9438)
Median (Min.; Max.)	-0,630 (-6,69; 3,16)	-0,210 (-9,28; 3,72)	0,060 (-7,16; 3,68)
LS Mean (SE) ¹	-0,27 (0,619)	-0,38 (0,665)	0,10 (0,708)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-0,37 (0,814) [-2,01; 1,27]	-0,48 (0,843) [-2,19; 1,22]	---
2-seitiger p-Wert ¹	0,6538	0,5682	---
Hedges' g [95 %-KI]	-0,56 [-1,33; 0,21]	-0,71 [-1,51; 0,09]	---
¹ Die Analyse basierte auf einem MMRM mit Baseline Serum-ALT-Daten als Kovariate und Behandlungsgruppe, Studienvsiste, Behandlung-nach-Studienvsiste-Interaktion, Behandlung-nach-Baseline-Interaktion und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten anhand beobachteter Daten. ALT: Alanin-Aminotransferase; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MMRM: Mixed Model Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-51: Analyse der Veränderung der AST-Konzentration (U/l) von Baseline zu Woche 4, 12 und 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
Baseline			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	114,22 (82,672)	96,00 (70,299)	90,15 (51,849)
Median (Min.; Max.)	90,00 (37; 405)	83,00 (38; 320)	75,50 (32; 219)
Woche 4			
n (%)	22 (95,7)	18 (94,7)	19 (95,0)
MW (SD)	114,41 (91,941)	137,22 (181,077)	88,21 (50,472)
Median (Min.; Max.)	77,00 (29; 387)	87,00 (30; 704)	77,00 (23; 237)
Änderungen von Baseline zu Woche 4			
n (%)	22 (95,7)	18 (94,7)	19 (95,0)
MW (SD)	-2,68 (61,488)	40,67 (114,201)	-3,26 (23,942)
Median (Min.; Max.)	-7,50 (-118; 234)	8,00 (-88; 384)	2,00 (-81; 25)
LS Mean (SE) ¹	-3,35 (17,427)	40,47 (19,410)	-4,74 (18,772)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	1,39 (22,855) [-45,16; 47,94]	45,21 (23,911) [-3,50; 93,93]	---
2-seitiger p-Wert ¹	0,9518	0,0678	---
Hedges' g [95 %-KI]	0,08 [-0,54; 0,69]	2,37 [1,53; 3,21]	---
Woche 12			
n (%)	22 (95,7)	18 (94,7)	18 (90,0)
MW (SD)	103,05 (108,376)	84,06 (51,652)	93,72 (54,727)
Median (Min.; Max.)	74,50 (15; 544)	83,00 (27; 215)	82,50 (20; 234)
Änderungen von Baseline zu Woche 12			
n (%)	22 (95,7)	18 (94,7)	18 (90,0)
MW (SD)	-14,50 (52,655)	-15,17 (66,905)	0,72 (43,873)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
Median (Min.; Max.)	-12,00 (-162; 139)	-5,00 (-229; 64)	4,00 (-136; 84)
LS Mean (SE) ¹	-14,34 (14,247)	-13,88 (15,326)	-0,96 (15,401)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-13,38 (17,520) [-48,96; 22,20]	-12,91 (18,422) [-50,36; 24,54]	---
2-seitiger p-Wert ¹	0,4503	0,4882	---
Hedges' g [95 %-KI]	-0,91 [-1,56; -0,25]	-0,84 [-1,52; -0,16]	---
Woche 24			
n (%)	17 (73,9)	15 (78,9)	11 (55,0)
MW (SD)	64,82 (45,883)	77,33 (37,966)	78,27 (32,665)
Median (Min.; Max.)	57,00 (15; 218)	76,00 (31; 146)	75,00 (17; 146)
Änderungen von Baseline zu Woche 24			
n (%)	17 (73,9)	15 (78,9)	11 (55,0)
MW (SD)	-36,65 (50,326)	-27,00 (75,197)	4,73 (19,371)
Median (Min.; Max.)	-22,00 (-161; 66)	-4,00 (-244; 38)	2,00 (-23; 45)
LS Mean (SE) ¹	-28,48 (14,881)	-25,09 (15,930)	-7,93 (16,514)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-20,55 (19,133) [-59,48; 18,38]	-17,16 (20,010) [-57,93; 23,60]	---
2-seitiger p-Wert ¹	0,2906	0,3975	---
Hedges' g [95 %-KI]	-1,32 [-2,16; -0,49]	-1,06 [-1,89; -0,23]	---
¹ Die Analyse basierte auf einem MMRM mit Baseline Serum-ALT-Daten als Kovariate und Behandlungsgruppe, Studienvsiste, Behandlung-nach-Studienvsiste-Interaktion, Behandlung-nach-Baseline-Interaktion und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten anhand beobachteter Daten. ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MMRM: Mixed Model Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-52: Analyse der Veränderung der GGT-Konzentration (U/l) von Baseline zu Woche 4, 12 und 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
Baseline			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	19,6 (8,95)	18,5 (7,08)	16,6 (6,66)
Median (Min.; Max.)	20,00 (8; 44)	17,00 (9; 41)	15,5 (7; 34)
Woche 4			
n (%)	22 (95,7)	19 (100,0)	19 (95,0)
MW (SD)	19,4 (10,41)	19,8 (10,68)	15,9 (6,33)
Median (Min.; Max.)	18,00 (5; 41)	17,00 (8; 48)	14,00 (7; 36)
Änderungen von Baseline zu Woche 4			
n (%)	22 (95,7)	19 (100,0)	19 (95,0)
MW (SD)	-0,1 (3,55)	1,3 (5,55)	0,2 (2,68)
Median (Min.; Max.)	-0,5 (-8; 9)	0,0 (-4; 21)	0,00 (-6; 8)
LS Mean (SE) ¹	1,00 (1,089)	2,17 (1,161)	1,52 (1,180)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-0,52 (1,414) [-3,36; 2,32]	0,65 (1,469) [-2,30; 3,61]	---
2-seitiger p-Wert ¹	0,7145	0,6598	---
Hedges' g [95 %-KI]	-46 [-1,08; 0,16]	0,56 [-0,09; 1,20]	---
Woche 12			
n (%)	22 (95,7)	17 (89,5)	17 (85,0)
MW (SD)	15,9 (7,57)	19,2 (10,47)	19,7 (10,35)
Median (Min.; Max.)	14,5 (6; 38)	15,0 (8; 49)	16,0 (8; 43)
Änderungen von Baseline zu Woche 12			
n (%)	22 (95,7)	17 (89,5)	17 (85,0)
MW (SD)	-3,2 (5,12)	0,2 (3,91)	2,3 (6,68)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
Median (Min.; Max.)	-2,0 (-18; 4)	-1,0 (-5; 9)	1,0 (-3; 25)
LS Mean (SE) ¹	-2,03 (1,147)	1,02 (1,273)	3,22 (1,251)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-5,25 (1,522) [-8,30; -2,20]	-2,21 (1,617) [-5,45; 1,04]	---
2-seitiger p-Wert ¹	0,0011	0,1782	---
Hedges' g [95 %-KI]	-4,4 [-5,56; -3,24]	-1,75 [-2,54; -0,96]	---
Woche 24			
n (%)	17 (73,9)	15 (78,9)	11 (55,0)
MW (SD)	14,9 (6,11)	19,0 (7,89)	18,7 (10,17)
Median (Min.; Max.)	15,0 (6; 30)	18,00 (10; 39)	17,00 (7; 38)
Änderungen von Baseline zu Woche 24			
n (%)	17 (73,9)	15 (78,9)	11 (55,0)
MW (SD)	-3,4 (6,50)	-0,8 (3,51)	1,5 (3,30)
Median (Min.; Max.)	-3,0 (-16; 14)	-1,0 (-8; 5)	0,0 (-2; 9)
LS Mean (SE) ¹	-2,43 (1,136)	-0,06 (1,202)	2,45 (1,336)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-4,88 (1,605) [-8,12; -1,65]	-2,51 (1,658) [-5,85; 0,83]	---
2-seitiger p-Wert ¹	0,0039	0,1373	---
Hedges' g [95 %-KI]	-4,01 [-5,31; -2,72]	-1,99 [-2,94; -1,04]	---
¹ Die Analyse basierte auf einem MMRM mit Baseline Serum-ALT-Daten als Kovariate und Behandlungsgruppe, Studienvsiste, Behandlung-nach-Studienvsiste-Interaktion, Behandlung-nach-Baseline-Interaktion und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten anhand beobachteter Daten. ALT: Alanin-Aminotransferase; GGT: Gamma-Glutamyl-Transferase; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MMRM: Mixed Model Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Die mittleren Veränderungen von Baseline bis Woche 24 für das Gesamtbilirubin betrugen -23,71 bzw. -19,32 µmol/l (-1,385 bzw. -1,132 mg/dl) bei Odevixibat 40 µg/kg/Tag bzw. 120 µg/kg/Tag und -9,62 µmol/l (-0,563 mg/dl) für Placebo. Die Mittelwertdifferenz war zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant und das Hedges' g wies ebenfalls darauf hin, dass es sich nicht um einen relevanten Unterschied handelt (Tabelle 4-49 und Tabelle 4-50).

Die Ergebnisse für die Serum-AST-Konzentration waren denen für die Serum-ALT-Konzentration ähnlich. Die durchschnittlichen Veränderungen der AST bis Woche 24 betrugen gegenüber Baseline -36,65 bzw. -27,0 U/l unter Odevixibat 40 bzw. 120 µg/kg/Tag im Vergleich zu einem Anstieg um 4,73 U/l in der Placebo-Gruppe. Die Mittelwertdifferenz für den Vergleich Odevixibat 40 µg/kg/Tag vs. Placebo lag bei -20,55 (95 %-KI: [-59,48; 18,38]; $p = 0,2906$) und das Hedges' g von -1,32 (95 %-KI: [-2,16; -0,49]) lag außerhalb des Irrelevanzbereichs. Für den Vergleich Odevixibat 120 µg/kg/Tag vs. Placebo lag die Mittelwertdifferenz bei -17,16 (95 %-KI: [-57,93; 23,60]; $p = 0,3975$) und auch hier lag das Hedges' g mit -1,06 (95 %-KI: [-1,89; -0,23]) außerhalb des Irrelevanzbereichs (Tabelle 4-51).

Auch für die GGT-Konzentration wurde bei Patienten unter Odevixibat mit mittleren Veränderungen von -3,4 bzw. -0,8 U/l gegenüber Baseline bis Woche 24 in den Odevixibat-Gruppen mit 40 µg/kg/Tag bzw. 120 µg/kg/Tag im Vergleich zu einem mittleren Anstieg von 1,5 U/l in der Placebo-Gruppe ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet. Die Mittelwertdifferenz für den Vergleich Odevixibat 40 µg/kg/Tag vs. Placebo lag bei -4,88 (95 %-KI: [-8,12; -1,65]; $p = 0,0039$) und wies ein Hedges' g von -4,01 (95 %-KI: [-5,31; -2,72]) auf, womit der Unterschied sowohl statistisch signifikant als auch relevant war. Für den Vergleich Odevixibat 120 µg/kg/Tag vs. Placebo lag die Mittelwertdifferenz bei -2,51 (95 %-KI: [-5,85; 0,83]; $p = 0,1373$) und das Hedges' g lag mit -1,99 (95 %-KI: [-2,94; -1,04]) außerhalb des Irrelevanzbereichs (Tabelle 4-52).

Leberpathologie

Tabelle 4-53: Analyse der Änderung von Baseline zu Woche 24 im PELD/MELD aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		Placebo
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	
	N = 23	N = 19	N = 20
Baseline			
n (%)	22 (95,7)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	-2,862 (6,3762)	0,151 (8,2195)	-0,802 (7,6110)
Median (Min.; Max.)	-4,199 (-10,48; 14,79)	0,570 (-10,33; 11,9)	-1,186 (-10,18; 10,1)
Woche 24			

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
n (%)	15 (65,2)	14 (73,7)	11 (55,0)
MW (SD)	-6,301 (7,9629)	1,619 (9,2647)	1,248 (7,0693)
Median (Min.; Max.)	-9,375 (-10,48; 21)	3,674 (-10,63; 14,94)	4,031 (-10,18; 9,5)
Änderungen von Baseline zu Woche 24			
n (%)	15 (65,2)	14 (73,7)	11 (55,0)
MW (SD)	-2,434 (3,7887)	-1,102 (4,6123)	-0,656 (3,7680)
Median (Min.; Max.)	-2,097 (-8,99; 6,21)	-1,196 (-11,64; 5,9)	-1,127 (-6,07; 6,66)
LS Mean (SE) ¹	-0,84 (1,252)	1,12 (1,422)	1,21 (1,354)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-2,05 (1,500) [-5,10; 1,00]	-0,09 (1,459) [-3,06; 2,88]	---
2-seitiger p-Wert ¹	0,1815	0,9511	---
Hedges' g [95 %-KI]	-1,58 [-2,47; -0,69]	-0,06 [-0,85; 0,73]	---
¹ Die Analyse basierte auf einer ANCOVA mit Baseline-Wert als Kovariate und den Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Messung; MELD: Model for End-stage Liver Disease; PELD: Pediatric End-stage Liver Disease; PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Die PELD/MELD-Scores wurden verwendet, um den relativen Schweregrad der Lebererkrankung und die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten, abzuschätzen. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen, die für die Verbesserungen der biochemischen Leberparameter beobachtet wurden, führte die Behandlung mit Odevixibat über 24 Wochen zu einer Verbesserung der PELD/MELD-Scores, während es in der Placebo-Gruppe nur zu minimalen Veränderungen kam. Die mittleren Änderungen gegenüber Baseline zu Woche 24 betrugen -2,434 bzw. -1,102 unter Odevixibat 40 bzw. 120 µg/kg/Tag im Vergleich zu -0,656 unter Placebo (Tabelle 4-53).

Tabelle 4-54: Analyse der Veränderung von Baseline zu Woche 24 des APRI-Scores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
Baseline			
n (%)	21 (91,3)	13 (68,4)	15 (75,0)
MW (SD)	0,506 (0,3460)	0,696 (0,5550)	0,455 (0,3137)
Median (Min.; Max.)	0,379 (0,13; 1,41)	0,429 (0,1; 2,06)	0,365 (0,14; 1,09)
Woche 24			
n (%)	17 (73,9)	10 (52,6)	11 (55,0)
MW (SD)	0,392 (0,2402)	0,767 (0,9324)	0,512 (0,4435)
Median (Min.; Max.)	0,339 (0,12; 1,06)	0,509 (0,11; 3,24)	0,261 (0,18; 1,49)
Änderungen von Baseline zu Woche 24			
n (%)	15 (65,2)	8 (42,1)	8 (40,0)
MW (SD)	-0,140 (0,2779)	0,043 (0,6581)	0,038 (0,3799)
Median (Min.; Max.)	-0,073 (-0,86; 0,24)	-0,017 (-1,12; 1,18)	0,088 (-0,58; 0,64)
LS Mean (SE) ¹	0,00 (0,169)	0,24 (0,172)	0,06 (0,164)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-0,06 (0,188) [-0,45; 0,32]	0,18 (0,225) [-0,29; 0,64]	---
2-seitiger p-Wert ¹	0,7374	0,4444	---
Hedges' g [95 %-KI]	-0,38 [-1,15; 0,38]	1,04 [0,13; 1,96]	---
¹ Die Analyse basierte auf einer ANCOVA mit Baseline-Wert als Kovariate und den Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); APRI: AST to Platelet Ratio Index (AST/Thrombozyten-Ratio-Index); AST: Aspartat-Aminotransferase; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Messung; PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-55: Analyse der Veränderung von Baseline zu Woche 24 des FIB-4-Scores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
Baseline			
n (%)	21 (91,3)	13 (68,4)	15 (75,0)
MW (SD)	0,99 (0,0789)	0,203 (0,2719)	0,141 (0,1602)
Median (Min.; Max.)	0,075 (0,01; 0,32)	0,090 (0,03; 1,03)	0,104 (0,01; 0,64)
Woche 24			
n (%)	17 (73,9)	10 (52,6)	11 (55,0)
MW (SD)	0,139 (0,1460)	0,290 (0,4572)	0,194 (0,2447)
Median (Min.; Max.)	0,127 (0,03; 0,65)	0,095 (0,03; 1,51)	0,068 (0,02; 0,84)
Änderungen von Baseline zu Woche 24			
n (%)	15 (65,2)	8 (42,1)	8 (40,0)
MW (SD)	0,007 (0,0399)	0,070 (0,1769)	0,038 (0,0994)
Median (Min.; Max.)	0,010 (-0,11; 0,05)	0,015 (-0,1; 0,48)	0,016 (-0,05; 0,2)
LS Mean (SE) ¹	0,00 (0,032)	0,03 (0,035)	0,01 (0,031)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-0,01 (0,035) [-0,08; 0,07]	0,02 (0,041) [-0,06; 0,11]	---
2-seitiger p-Wert ¹	0,8619	0,5586	---
Hedges' g [95 %-KI]	-0,20 [-0,96; 0,56]	0,74 [-0,15; 1,63]	---
¹ Die Analyse basierte auf einer ANCOVA mit Baseline-Wert als Kovariate und den Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); FIB-4: Fibrose-4; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Messung; PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Insgesamt waren sowohl für den APRI-Score als auch für den FIB-4 die mittleren Änderungen in allen Behandlungsgruppen von Baseline bis Woche 24 gering. Für den APRI-Score betrugen

die mittleren (SD) Änderungen: -0,140 (0,2779) für Odevixibat 40 µg/kg/Tag, 0,043 (0,6581) für Odevixibat 120 µg/kg/Tag und 0,038 (0,3799) für Placebo (Tabelle 4-54). Für den FIB-4 betrugen die mittleren (SD) Änderungen: 0,007 (0,0399) für Odevixibat 40 µg/kg/Tag, 0,070 (0,1769) für Odevixibat 120 µg/kg/Tag und 0,038 (0,0994) für Placebo (Tabelle 4-55).

Tabelle 4-56: Analyse der Änderung der von Fibroscan® gemessenen Parametern der Leberfibrose (Lebersteifheit [kPa]) von Baseline bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Baseline			
n (%)	5 (21,7)	2 (10,5)	4 (20,0)
MW (SD)	11,28 (5,856)	11,10 (3,394)	12,75 (9,272)
Median (Min.; Max.)	9,50 (6,4; 21,4)	11,10 (8,7; 13,5)	10,05 (5,2; 25,7)
Woche 24			
n (%)	4 (17,4)	2 (10,5)	4 (20,0)
MW (SD)	11,30 (3,608)	10,55 (5,445)	12,25 (6,910)
Median (Min.; Max.)	11,10 (7,1; 15,9)	10,55 (6,7; 14,4)	10,25 (6,8; 21,7)
Änderung von Baseline zu Woche 24			
n (%)	4 (17,4)	2 (10,5)	4 (20,0)
MW (SD)	-0,65 (7,532)	-0,55 (2,051)	-0,50 (2,574)
Median (Min.; Max.)	0,50 (-10; 6,4)	-0,55 (-2; 0,9)	-0,10 (-4; 2,2)
Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Patienten mit Messung; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-57: Analyse der Änderung der von Fibroscan® gemessenen Parameter der Leberfibrose (Controlled Attenuation [dB/m]) von Baseline bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Baseline			
n (%)	1 (4,3)	1 (5,3)	0
MW (SD)	172,0 (Nb)	165,0 (Nb)	---
Median (Min.; Max.)	172,0 (172; 172)	165,0 (165; 165)	---
Woche 24			
n (%)	1 (4,3)	1 (5,3)	0
MW (SD)	218,0 (Nb)	190,0 (Nb)	---
Median (Min.; Max.)	218 (218; 218)	190 (190; 190)	---
Änderung von Baseline zu Woche 24			
n (%)	1 (4,3)	1 (5,3)	0
MW (SD)	46,0 (Nb)	25,0 (Nb)	---
Median (Min.; Max.)	46,0 (46; 46)	25,0 (25; 25)	---
Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Patienten mit Messung; Nb: Nicht berechenbar; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Für die Analyse der Änderung der mittels Fibroscan® gemessenen Parameter der Leberfibrose standen aufgrund der Nichtverfügbarkeit der erforderlichen Ausrüstung an vielen Studienzentren nur begrenzte Daten zur Verfügung. Auf eine statistische Analyse dieser Parameter wurde daher verzichtet.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur ein RCT sowie eine offene einarmige Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Odevixibat vorliegen, wird keine Meta-Analyse durchgeführt. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.2.4 Wachstumsparameter – RCT

Tabelle 4-58: Operationalisierung von „Wachstumsparameter“

Studie	Operationalisierung
PEDFIC 1	Die Änderung der Wachstumsparameter von Baseline zu Woche 12 und 24 war ein sekundärer Endpunkt der Studie PEDFIC 1. Wachstum wurde als Größe und Gewicht unter Verwendung einer zertifizierten Gewichtsskala gemessen. <u>Erhebung:</u> Die Messungen wurden bei allen Studienvisiten durchgeführt. <u>Analyse:</u> Die Analyse erfolgte in der ITT-Population. Alle statistischen Analysen wurden mit SAS® Version 9.4 oder höher durchgeführt. Der BMI wurde als Gewicht (kg)/Größe (m)² berechnet. Die Änderung der Wachstumsparameter wurde unter Verwendung eines linearen Wachstumsdefizits (Gewicht, Größe und BMI für Alter) im Vergleich zu einer Standardwachstumskurve (Z-Score, SD vom 50. Perzentil) bewertet. Dargestellt werden die Änderungen von Baseline zu Woche 12 und 24. Es werden der LS Mean und der entsprechende SE pro Behandlungsarm berichtet sowie der mittlere Unterschied im LS Mean inklusive SE, 95 %-KI, p-Wert und das Hedges' g plus 95 %-KI für den Vergleich der Behandlung (Odevixibat 40 µg/kg/Tag bzw. 120 µg/kg/Tag) gegenüber Placebo dargestellt.
BMI: Body-Mass-Index; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); SAS®: Statistical Analysis System (statistische Software); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Wachstumsparameter“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PEDFIC 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das gesamte Studienpersonal und die Patienten waren in der Studie PEDFIC 1 verblindet (doppelblindes Studiendesign). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Für den Endpunkt „Wachstumsparameter“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Wachstumsparameter“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein, Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-60: Änderung der Wachstumsparameter von Baseline zu Woche 12 und 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Größendefizit (Z-Score)			
Baseline			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	-1,45 (1,291)	-2,09 (1,620)	-2,26 (1,517)
Median (Min.; Max.)	-1,52 (-3,6; 1,1)	-1,80 (-5,6; 0,4)	-2,02 (-4,7; 0,8)
Woche 12			
n (%)	22 (95,7)	16 (84,2)	18 (90,0)
MW (SD)	-1,44 (1,245)	-1,95 (1,669)	-2,02 (1,254)
Median (Min.; Max.)	-1,48 (-3,8; 1,2)	-2,07 (-5,1; 0,9)	-1,73 (-4,4; -0,4)
Änderung von Baseline zu Woche 12			
n (%)	22 (95,7)	16 (84,2)	18 (90,0)
MW (SD)	0,01 (0,506)	-0,06 (0,402)	-0,03 (0,537)
Median (Min.; Max.)	0,13 (-1,7; 0,7)	0,00 (-0,9; 0,6)	-0,02 (-1,4; 1,2)
LS Mean (SE) ¹	0,02 (0,123)	-0,12 (0,138)	-0,10 (0,136)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	0,12 (0,151) [-0,19; 0,42]	-0,03 (0,158) [-0,34; 0,29]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,2234	0,5669	---
Hedges' g [95 %-KI]	0,89 [0,24; 1,55]	-0,19 [-0,87; 0,48]	---
Woche 24			
n (%)	17 (73,9)	15 (78,9)	12 (60,0)
MW (SD)	-1,16 (1,052)	-2,41 (1,653)	-2,45 (1,622)
Median (Min.; Max.)	-1,26 (-3,0; 0,4)	-2,39 (-4,9; 1,3)	-2,28 (-4,8; 0,1)
Änderung von Baseline zu Woche 24			
n (%)	17 (73,9)	15 (78,9)	12 (60,0)
MW (SD)	0,05 (0,432)	0,00 (0,629)	-0,16 (0,360)
Median (Min.; Max.)	0,07 (-0,8; 0,8)	-0,04 (-0,9; 1,2)	-0,10 (-0,9; 0,3)
LS Mean (SE) ¹	0,10 (0,128)	-0,07 (0,138)	-0,22 (0,142)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	0,32 (0,163) [0,00; 0,65]	0,15 (0,165) [-0,18; 0,48]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0255	0,1804	---
Hedges' g [95 %-KI]	2,43 [1,46; 3,39]	1,09 [0,28; 1,90]	---
Gewichtsdefizit (Z-Score)			
Baseline			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	-0,74 (1,283)	-1,19 (1,503)	-1,52 (1,426)
Median (Min.; Max.)	-0,36 (-3,9; 1,1)	-1,03 (-4,8; 1,4)	-1,07 (-4,3; 0,6)
Woche 12			
n (%)	22 (95,7)	16 (84,2)	18 (90,0)
MW (SD)	-0,58 (1,242)	-1,11 (1,564)	-1,33 (1,415)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Median (Min.; Max.)	-0,37 (-3,2; 1,8)	-1,17 (-4,6; 1,1)	-0,90 (-4,0; 0,4)
Änderung von Baseline zu Woche 12			
n (%)	22 (95,7)	16 (84,2)	18 (90,0)
MW (SD)	0,20 (0,364)	0,00 (0,400)	0,13 (0,282)
Median (Min.; Max.)	0,12 (-0,4; 1,1)	0,00 (-0,5; 1,0)	0,17 (-0,3; 0,6)
LS Mean (SE) ¹	0,17 (0,084)	-0,08 (0,093)	0,03 (0,092)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	0,14 (0,105) [-0,07; 0,35]	-0,11 (0,110) [-0,33; 0,11]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0928	0,8307	---
Hedges' g [95 %-KI]	1,59 [0,88; 2,30]	-1,14 [-1,87; -0,42]	---
Woche 24			
n (%)	18 (78,3)	15 (78,9)	12 (60,0)
MW (SD)	-0,20 (1,025)	-1,43 (1,226)	-1,90 (1,552)
Median (Min.; Max.)	-0,04 (-2,8; 1,6)	-1,30 (-4,4; 0,2)	-1,80 (-4,1; 0,1)
Änderung von Baseline zu Woche 24			
n (%)	18 (78,3)	15 (78,9)	12 (60,0)
MW (SD)	0,29 (0,449)	0,15 (0,480)	0,10 (0,354)
Median (Min.; Max.)	0,31 (-0,5; 1,1)	0,14 (-0,5; 1,5)	0,01 (-0,6; 0,9)
LS Mean (SE) ¹	0,26 (0,105)	0,05 (0,113)	-0,02 (0,120)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	0,28 (0,144) [-0,01; 0,57]	0,08 (0,149) [-0,22; 0,37]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0277	0,3037	---
Hedges' g [95 %-KI]	2,54 [1,57; 3,51]	0,66 [-0,12; 1,44]	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
BMI-Defizit (Z-Score)			
Baseline			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	0,41 (0,913)	0,28 (1,192)	0,10 (1,377)
Median (Min.; Max.)	0,34 (-2,1; 2,5)	0,46 (-2,3; 2,0)	0,18 (-3,2; 1,8)
Woche 12			
n (%)	22 (95,7)	16 (84,2)	18 (90,0)
MW (SD)	0,61 (0,837)	0,23 (1,086)	0,16 (1,301)
Median (Min.; Max.)	0,53 (-1,0; 1,8)	0,13 (-1,9; 1,9)	0,32 (-3,3; 2,0)
Änderung von Baseline zu Woche 12			
n (%)	22 (95,7)	16 (84,2)	18 (90,0)
MW (SD)	0,23 (0,535)	0,08 (0,586)	0,18 (0,627)
Median (Min.; Max.)	0,23 (-0,7; 1,3)	0,01 (-0,8; 1,3)	0,16 (-1,1; 1,4)
LS Mean (SE) ¹	0,22 (0,135)	0,01 (0,145)	0,08 (0,143)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	0,14 (0,164) [-0,19; 0,47]	-0,07 (0,174) [-0,42; 0,28]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,1952	0,6602	---
Hedges' g [95 %-KI]	1,02 [0,36; 1,69]	-0,50 [-1,18; 0,18]	---
Woche 24			
n (%)	17 (73,9)	15 (78,9)	12 (60,0)
MW (SD)	0,75 (0,800)	0,26 (1,033)	-0,23 (1,231)
Median (Min.; Max.)	0,76 (-1,0; 2,1)	0,40 (-1,7; 2,0)	0,07 (-2,8; 1,2)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Änderung von Baseline zu Woche 24			
n (%)	17 (73,9)	15 (78,9)	12 (60,0)
MW (SD)	0,36 (0,465)	0,20 (0,787)	0,26 (0,542)
Median (Min.; Max.)	0,37 (-0,4; 1,1)	-0,04 (-1,1; 1,6)	0,28 (-1,0; 1,1)
LS Mean (SE) ¹	0,26 (0,154)	0,11 (0,158)	0,13 (0,167)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	0,13 (0,202) [-0,27; 0,54]	-0,02 (0,207) [-0,44; 0,39]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,2590	0,5440	---
Hedges' g [95 %-KI]	0,82 [0,06; 1,59]	-0,14 [-0,90; 0,62]	---
¹ Die Analyse basierte auf einem MMRM mit Baseline-Wachstumsdaten als Kovariate und Behandlungsgruppe, Studienvisite, Behandlung-zur-Visite-Interaktion, Behandlung-zu-Baseline-Interaktion und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten unter Verwendung der beobachteten Daten. BMI: Body-Mass-Index; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MMRM: Mixed Model Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Messung; PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

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

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

außerhalb des Irrelevanzbereichs und zeigt somit einen relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen an (1,09; 95 %-KI: [0,28; 1,90]) (Tabelle 4-60).

Hinsichtlich des Gewichtsdefizits (Z-Score) wiesen beide Odevixibat-Behandlungsgruppen ebenfalls einen positiven Trend im Vergleich zu Placebo auf, welcher im Fall von Odevixibat 40 µg/kg/Tag klinisch relevant ausfiel: Die Mittelwertdifferenz betrug hier 0,28 (95 %-KI: [-0,01; 0,57]; $p = 0,0277$) und das Hedges' g lag vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs (2,54; 95 %-KI: [1,57; 3,51]). Für die Dosierung von 120 µg/kg/Tag lag die Mittelwertdifferenz bei 0,08 (95 %-KI: [-0,22; 0,37]; $p = 0,3037$); das Hedges' g zeigte an, dass es sich nicht um eine relevante Veränderung handelt (0,66; 95 %-KI: [-0,12; 1,44]) (Tabelle 4-60).

Bezüglich des BMI-Defizits (Z-Score) war das Bild zwischen den Behandlungsgruppen gemischt und es lässt sich für keine der Odevixibat-Dosierungen eine eindeutige Aussage im Vergleich zu Placebo ableiten (Tabelle 4-60).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur ein RCT sowie eine offene einarmige Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Odevixibat vorliegen, wird keine Meta-Analyse durchgeführt. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.2.5 Chirurgische Eingriffe – RCT

Tabelle 4-61: Operationalisierung von „Chirurgische Eingriffe“

Studie	Operationalisierung
PEDFIC 1	Die Anzahl der Patienten, die sich einer chirurgischen Gallendiversion oder einer Lebertransplantation unterziehen, war ein sekundärer Endpunkt der Studie PEDFIC 1. 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. Eine Lebertransplantation wird in Betracht gezogen, wenn Patienten eine Lebererkrankung im Endstadium, ein hepatozelluläres Karzinom, eine fehlgeschlagene medizinische Behandlung und/oder eine chirurgischen Gallendiversion mit nachfolgend refraktärer Erkrankung haben sowie bei Vorliegen eines therapieresistenten Pruritus und mit der daraus resultierenden verminderten Lebensqualität.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Chirurgische Eingriffe“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PEDFIC 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das gesamte Studienpersonal und die Patienten waren in der Studie PEDFIC 1 verblindet (doppelblindes Studiendesign). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Für den Endpunkt „Chirurgische Eingriffe“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Chirurgische Eingriffe“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Rahmen der Studie PEDFIC 1 unterzog sich keiner der Patienten einer chirurgischen Gallendiversion oder einer Lebertransplantation.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur ein RCT sowie eine offene einarmige Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Odevixibat vorliegen, wird keine Meta-Analyse durchgeführt. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.2.6 Gesamteindruck von Symptomen und Veränderungen (GIS/GIC) – RCT

Tabelle 4-63: Operationalisierung von „Gesamteindruck von Symptomen und Veränderungen (GIS/GIC)“

Studie	Operationalisierung
PEDFIC 1	Bei der Bewertung des Gesamteindrucks von Symptomen und Veränderungen basierend auf den Erhebungen von GIC und GIS handelt es sich um einen explorativen Endpunkt der Studie PEDFIC 1. <u>Erhebung:</u> Patienten (≥ 8 Jahre), Betreuungspersonen und Prüfarzte führten die GIC- und GIS-Bewertungen zu verschiedenen Zeitpunkten durch. Die GIS-Items bewerten die Veränderung des Pruritus (PGIS), des Kratzens (CaGIS und CGIS) und des Schlafes (PGIS, CaGIS und CGIS) in der vergangenen Woche. Die GIS wurde hierbei auf einer 5-Punkte-Skala bewertet: 1 = keine, 2 = wenig/mild, 3 = mittel/moderat, 4 = schlecht/schwerwiegend und 5 = sehr schlecht/sehr schwerwiegend. Die GIC-Items bewerten die Veränderung des Pruritus (PGIC), des Kratzens (CaGIC und CGIC) und des Schlafes (PGIC, CaGIC und CGIC) seit Beginn der Einnahme der Studienmedikation. Die GIC wurde auf einer 7-Punkte-Skala bewertet: 1 = sehr viel besser, 2 = viel/mäßig besser, 3 = etwas besser, 4 = keine Änderung, 5 = etwas schlechter, 6 = viel/mäßig schlechter und 7 = sehr viel schlechter. Betreuungspersonen und Arzt vervollständigten die CaGIC/CaGIS bzw. CGIC/CGIS für alle Patienten. Die PGIC/PGIS wurde nur von Patienten ≥ 8 Jahre ausgefüllt. <u>Analyse:</u> Die Analyse erfolgte in der ITT-Population. Alle statistischen Analysen wurden mit SAS® Version 9.4 oder höher durchgeführt. Die Responder-Analyse basiert auf der Zusammenfassung der Antwortoptionen in zwei Kategorien: $\leq$ moderat (Responder) und $\geq$ schwerwiegend (Nicht-Responder). Für die GIS ist $\leq$ moderat zusammengesetzt aus „keine“, „wenig/mild“ und „mittel/moderat“. Die Kategorie $\geq$ schwerwiegend besteht aus „schlecht/schwerwiegend“ und „sehr schlecht/sehr schwerwiegend“. Für die GIC ist $\leq$ moderat zusammengesetzt aus „keine Änderung“, „etwas besser“, „viel/mäßig besser“ und „sehr viel besser“. Die Kategorie $\geq$ schwerwiegend besteht aus „etwas schlechter“, „viel/mäßig schlechter“ und „sehr viel schlechter“. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels OR und RR und den dazugehörigen zweiseitigen 95 %-KI mit p-Wert sowie mittels RD und den dazugehörigen zweiseitigen 95 %-KI berechnet und dargestellt.
CaGIC: Caregiver Global Impression of Change; CaGIS: Caregiver Global Impression of Symptoms; CGIC: Clinician Global Impression of Change; CGIS: Clinician Global Impression of Symptoms; GIC: Global Impression of Change; GIS: Global Impression of Symptoms; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Symptoms; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SAS®: Statistical Analysis System (statistische Software)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamteindruck von Symptomen und Veränderungen GIS/GIC“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PEDFIC 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GIC: Global Impression of Change; GIS: Global Impression of Symptoms; ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das gesamte Studienpersonal und die Patienten waren in der Studie PEDFIC 1 verblindet (doppelblindes Studiendesign). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Für den Endpunkt „Gesamteindruck von Symptomen und Veränderungen (GIS/GIC)“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamteindruck von Symptomen und Veränderungen (GIS/GIC)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Pruritus-/Kratzsymptome erfasst mittels GIS/GIC

Tabelle 4-65: Allgemeine Linderung der Pruritus-/Kratz-Symptome erfasst mittels PGIS (Patienten ≥ 8 Jahre) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 3	N = 5	N = 2
Baseline			
Patienten mit Wert, n	2	4	2
$\leq$ moderat (Responder), n	0	0	1
$\geq$ schwerwiegend, n	2	4	1
Woche 4			
Patienten mit Wert, n	1	5	2
$\leq$ moderat (Responder), n	1	2	1
$\geq$ schwerwiegend, n	0	3	1
Responderanalyse zu Woche 4			
n (%) [95 %-KI] ¹	1 (100,0) [2,50; 100,00]	2 (40,0) [5,27; 85,34]	1 (50,0) [1,26; 98,74]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	0,145 [-0,6416; 0,9308]	-0,070 [-0,7030; 0,5630]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	Nb [0,026; Nb]	0,67 [0,006; 78,249]	---
1-seitiger p-Wert ⁴	0,2398	0,5885	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	2,00 [0,500; 7,997]	0,80 [0,139; 4,618]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,1635	0,5985	---
Woche 12			
Patienten mit Wert, n	1	4	2
$\leq$ moderat (Responder), n	1	2	1

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 3	N = 5	N = 2
≥ schwerwiegend, n	0	2	1
Responderanalyse zu Woche 12			
n (%) [95 %-KI] ¹	1 (100,0) [2,50; 100,00]	2 (50,0) [6,76; 93,24]	1 (50,0) [1,26; 98,74]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	0,145 [-0,6416; 0,9308]	0,000 [-0,6649; 0,6649]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	Nb [0,026; Nb]	1 [0,009; 117,332]	---
1-seitiger p-Wert ⁴	0,2398	0,5000	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	2,00 [0,500; 7,997]	1,00 [0,183; 5,460]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,1635	0,5000	---
Woche 24			
Patienten mit Wert, n	1	4	2
≤ moderat (Responder), n	1	2	2
≥ schwerwiegend, n	0	2	0
Responderanalyse zu Woche 24			
n (%) [95 %-KI] ¹	1 (100,0) [2,50; 100,00]	2 (50,0) [6,76; 93,24]	2 (100,0) [15,81; 100,00]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	Nb [Nb; Nb]	-0,247 [-0,8659; 0,3710]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	Nb [Nb; Nb]	0,00 [0,000; 7,402]	---
1-seitiger p-Wert ⁴	Nb	0,8682	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	Nb [Nb; Nb]	0,50 [0,188; 1,332]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	0,9172	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 3	N = 5	N = 2
¹ Das exakte Clopper-Pearson-KI wird für n (%) der Responder angegeben. ² Mietтинен-Nurminen-Score KI für RD mit Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren ³ Das exakte KI wird basierend auf Vollset, Hirji und Elashoff (1991) [28] angegeben, adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren. ⁴ Cochran-Mantel-Haenszel-Test ⁵ Greenland und Robins (1985) [29], adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren ⁶ Nicht adjustierter p-Wert, berechnet aus dem 95 %-KI Hinweis: Für OR und RR bedeutet ein Wert > 1 einen Vorteil für Odevixibat, ein Wert < 1 einen Vorteil für Placebo. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im notwendigen Alter für das Ausfüllen der PRO Items; n: Anzahl der Responder; Nb: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PGIS: Patient Global Impression of Symptoms; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-66: Allgemeine Linderung der Pruritus-/Kratz-Symptome erfasst mittels PGIC (Patienten ≥ 8 Jahre) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	40 µg/kg/Tag
Statistik	N = 3	N = 5	N = 2
Woche 4			
Patienten mit Wert, n	1	5	2
≤ moderat (Responder), n	1	5	2
≥ schwerwiegend, n	0	0	0
Responderanalyse zu Woche 4			
n (%) [95 %-KI] ¹	1 (100,0) [2,50; 100,00]	5 (100,0) [47,82; 100,00]	2 (100,0) [15,81; 100,00]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	Nb [Nb; Nb]	Nb [Nb; Nb]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	Nb [Nb; Nb]	Nb [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁴	Nb	Nb	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	40 µg/kg/Tag
Statistik	N = 3	N = 5	N = 2
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	Nb [Nb; Nb]	Nb [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---
Woche 12			
Patienten mit Wert, n	1	4	2
≤ moderat (Responder), n	1	3	2
≥ schwerwiegend, n	0	1	0
Responderanalyse zu Woche 12			
n (%) [95 %-KI] ¹	1 (100,0) [2,50; 100,00]	3 (75,0) [19,41; 99,37]	2 (100,0) [15,81; 100,00]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	Nb [Nb; Nb]	-0,91 [-0,7278; 0,5456]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	Nb [Nb; Nb]	0,00 [0,000; 38,000]	---
1-seitiger p-Wert ⁴	Nb	0,7602	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	Nb [Nb; Nb]	0,75 [0,426; 1,321]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	0,8405	---
Woche 24			
Patienten mit Wert, n	1	4	2
≤ moderat (Responder), n	1	3	2
≥ schwerwiegend, n	0	1	0
Responderanalyse zu Woche 24			
n (%) [95 %-KI] ¹	1 (100,0) [2,50; 100,00]	3 (75,0) [19,41; 99,37]	2 (100,0) [15,81; 100,00]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	Nb [Nb; Nb]	-0,091 [-0,7278; 0,5456]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	Nb [Nb; Nb]	0,00 [0,000; 38,000]	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	40 µg/kg/Tag
Statistik	N = 3	N = 5	N = 2
1-seitiger p-Wert ⁴	Nb	0,7602	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	Nb [Nb; Nb]	0,75 [0,426; 1,321]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	0,8405	---

¹ Das exakte Clopper-Pearson-KI wird für n (%) der Responder angegeben.
² Miettinen-Nurminen-Score KI für RD mit Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren
³ Das exakte KI wird basierend auf Vollset, Hirji und Elashoff (1991) [28] angegeben, adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren.
⁴ Cochran-Mantel-Haenszel-Test
⁵ Greenland und Robins (1985) [29], adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren
⁶ Nicht adjustierter p-Wert, berechnet aus dem 95 %-KI
Hinweis: Für OR und RR bedeutet ein Wert > 1 einen Vorteil für Odevixibat, ein Wert < 1 einen Vorteil für Placebo.
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im notwendigen Alter für das Ausfüllen der PRO Items;
n: Anzahl der Responder; Nb: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PGIC: Patient Global Impression of Change; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risikodifferenz;
RR: relatives Risiko
Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]

Insgesamt waren 10 Patienten in der Studie PEDFIC 1 zu Baseline mindestens 8 Jahre alt (Odevixibat 40 µg/kg/Tag: 3 Patienten; Odevixibat 120 µg/kg/Tag: 5 Patienten; Placebo: 2 Patienten) und kamen für die Erhebung von PGIC/PGIS in Frage, so dass insgesamt keine hinreichende Anzahl an Patienten für eine belastbare statistische Analyse vorlag. Aufgrund der limitierten Daten zu den dargestellten Zeitpunkten kann keine abschließende Aussage zum PGIC/PGIS getroffen werden (Tabelle 4-65 und Tabelle 4-66).

Tabelle 4-67: Allgemeine Linderung der Pruritus-/Kratz-Symptome erfasst mittels CaGIS (Betreuungsperson) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
Baseline			
Patienten mit Wert, n	23	16	19
≤ moderat (Responder), n	5	4	3
≥ schwerwiegend, n	18	12	16
Woche 4			
Patienten mit Wert, n	21	19	19
≤ moderat (Responder), n	11	11	4
≥ schwerwiegend, n	10	8	15
Responderanalyse zu Woche 4			
n (%) [95 %-KI] ¹	11 (52,4) [29,78; 74,29]	11 (57,9) [33,50; 79,75]	4 (21,1) [6,05; 45,57]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	0,267 [-0,0049; 0,5387]	0,351 [0,0977; 0,6036]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	4,24 [0,871; 22,472]	5,08 [1,058; 37,357]	---
1-seitiger p-Wert ⁴	0,0213	0,0098	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	2,52 [0,966; 6,571]	2,75 [1,059; 7,141]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,0294	0,0189	---
Woche 12			
Patienten mit Wert, n	21	15	18
≤ moderat (Responder), n	15	10	6
≥ schwerwiegend, n	6	5	12
Responderanalyse zu Woche 12			
n (%) [95 %-KI] ¹	15 (71,4) [47,82; 88,72]	10 (66,7) [38,38; 88,18]	6 (33,3) [13,34; 59,01]

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	0,334 [0,0638; 0,6037]	0,293 [0,0063; 0,5800]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	5,66 [1,134; 30,711]	3,66 [0,738; 21,014]	---
1-seitiger p-Wert ⁴	0,0076	0,0338	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	2,19 [1,091; 4,416]	1,99 [0,915; 4,307]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,0138	0,0414	---
Woche 24			
Patienten mit Wert, n	16	13	13
≤ moderat (Responder), n	11	8	7
≥ schwerwiegend, n	5	5	6
Responderanalyse zu Woche 24			
n (%) [95 %-KI] ¹	11 (68,8) [41,34; 88,98]	8 (61,5) [31,58; 86,14]	7 (53,8) [25,13; 80,78]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	0,124 [-0,2025; 0,4504]	0,094 [-0,2310; 0,4183]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	1,88 [0,328; 10,527]	1,40 [0,206; 10,246]	---
1-seitiger p-Wert ⁴	0,2132	0,3413	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	1,28 [0,698; 2,337]	1,14 [0,602; 2,171]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,2133	0,3417	---
¹ Das exakte Clopper-Pearson-KI wird für n (%) der Responder angegeben. ² Miettinen-Nurminen-Score KI für RD mit Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren ³ Das exakte KI wird basierend auf Vollset, Hirji und Elashoff (1991) [28] angegeben, adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren. ⁴ Cochran-Mantel-Haenszel-Test ⁵ Greenland und Robins (1985) [29], adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren ⁶ Nicht adjustierter p-Wert, berechnet aus dem 95 %-KI			

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Hinweis: Für OR und RR bedeutet ein Wert > 1 einen Vorteil für Odevixibat, ein Wert < 1 einen Vorteil für Placebo.			
CaGIS: Caregiver Global Impression of Symptoms; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Responder; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko			
Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-68: Allgemeine Linderung der Pruritus-/Kratz-Symptome erfasst mittels CaGIC (Betreuungsperson) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Woche 4			
Patienten mit Wert, n	21	19	19
≤ moderat (Responder), n	19	18	14
≥ schwerwiegend, n	2	1	5
Responderanalyse zu Woche 4			
n (%) [95 %-KI] ¹	19 (90,5) [69,62; 98,83]	18 (94,7) [73,97; 99,87]	14 (73,7) [48,80; 90,85]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	0,159 [-0,0936; 0,4114]	0,194 [-0,0559; 0,4440]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	3,22 [0,428; 37,233]	6,60 [0,587; 314,929]	---
1-seitiger p-Wert ⁴	0,0954	0,0406	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	1,22 [0,899; 1,645]	1,29 [0,964; 1,714]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,1024	0,0434	---
Woche 12			
Patienten mit Wert, n	21	14	18
≤ moderat (Responder), n	19	12	11

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
≥ schwerwiegend, n	2	2	7
Responderanalyse zu Woche 12			
n (%) [95 %-KI] ¹	19 (90,5) [69,62; 98,83]	12 (85,7) [57,19; 98,22]	11 (61,1) [35,75; 82,70]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	0,267 [0,0213; 0,5123]	0,220 [-0,0586; 0,4996]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	7,71 [0,990; 94,010]	3,40 [0,555; 44,179]	---
1-seitiger p-Wert ⁴	0,0112	0,0612	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	1,52 [1,017; 2,263]	1,43 [0,893; 2,287]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,0205	0,0686	---
Woche 24			
Patienten mit Wert, n	16	13	13
≤ moderat (Responder), n	16	12	9
≥ schwerwiegend, n	0	1	4
Responderanalyse zu Woche 24			
n (%) [95 %-KI] ¹	16 (100,0) [79,41; 100,00]	12 (92,3) [63,97; 99,81]	9 (69,2) [38,57; 90,91]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	0,287 [0,0172; 0,5577]	0,194 [-0,1141; 0,5024]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	Nb [1,212; Nb]	5,00 [0,402; 255,796]	---
1-seitiger p-Wert ⁴	0,0105	0,0758	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	1,44 [1,005; 2,071]	1,33 [0,894; 1,989]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,0234	0,0794	---
¹ Das exakte Clopper-Pearson-KI wird für n (%) der Responder angegeben. ² Miettinen-Nurminen-Score KI für RD mit Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren ³ Das exakte KI wird basierend auf Vollset, Hirji und Elashoff (1991) [28] angegeben, adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren.			

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
⁴ Cochran-Mantel-Haenszel-Test ⁵ Greenland und Robins (1985) [29], adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren ⁶ Nicht adjustierter p-Wert, berechnet aus dem 95 %-KI Hinweis: Für OR und RR bedeutet ein Wert > 1 einen Vorteil für Odevixibat, ein Wert < 1 einen Vorteil für Placebo. CaGIC: Caregiver Global Impression of Change; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Responder; Nb: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Die für die CaGIC und CaGIS berichteten Ergebnisse zeigten im Laufe der Zeit Verbesserungen unter der Behandlung mit Odevixibat bei Kratzanfällen und stimmen mit den berichteten Änderungen der Kratz-Scores basierend auf dem Albireo ObsRO gegenüber Baseline überein.

Für den CaGIS zu Woche 24 wurde in den beiden Odevixibat-Gruppen (Responder: 40 µg/kg/Tag: 68,8 %; 120 µg/kg/Tag: 61,5 %) verglichen mit Placebo (Responder: 53,8 %) ein höherer Anteil an Respondern beobachtet. Das relative Risiko zu Woche 24 für den CaGIS betrug für Odevixibat 40 µg/kg/Tag vs. Placebo 1,28 (95 %-KI: [0,698; 2,337]; p = 0,2133) und für Odevixibat 120 µg/kg/Tag vs. Placebo 1,14 (95 %-KI: [0,602; 2,171]; p = 0,3417). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant, es zeigte sich jedoch ein numerischer Vorteil für Odevixibat in beiden Dosierungen (Tabelle 4-67).

Für den CaGIC zu Woche 24 wurde in den beiden Odevixibat-Gruppen (Responder: 40 µg/kg/Tag: 100,0 %; 120 µg/kg/Tag: 92,3 %) verglichen mit Placebo (Responder: 69,2 %) ein höherer Anteil an Respondern beobachtet. Das relative Risiko zu Woche 24 für den CaGIC betrug für Odevixibat 40 µg/kg/Tag vs. Placebo 1,44 (95 %-KI: [1,005; 2,071]; p = 0,0234) und für Odevixibat 120 µg/kg/Tag vs. Placebo 1,33 (95 %-KI: [0,894; 1,989]; p = 0,0794). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war für die Dosierung 40 µg Odevixibat/kg/Tag statistisch signifikant, für die Dosierung 120 µg Odevixibat/kg/Tag zeigte sich ein numerischer Vorteil für Odevixibat (Tabelle 4-68).

Tabelle 4-69: Allgemeine Linderung der Pruritus-/Kratz-Symptome erfasst mittels CGIS (Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
Baseline			
Patienten mit Wert, n	23	15	17
≤ moderat (Responder), n	6	3	4
≥ schwerwiegend, n	17	12	13
Woche 4			
Patienten mit Wert, n	22	19	20
≤ moderat (Responder), n	13	10	9
≥ schwerwiegend, n	9	9	11
Responderanalyse zu Woche 4			
n (%) [95 %-KI] ¹	13 (59,1) [36,35; 79,29]	10 (52,6) [28,86; 75,55]	9 (45,0) [23,06; 68,47]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	0,128 [-0,1491; 0,4043]	0,062 [-0,2260; 0,3498]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	1,75 [0,447; 7,052]	1,36 [0,312; 5,935]	---
1-seitiger p-Wert ⁴	0,1818	0,3242	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	1,32 [0,728; 2,378]	1,16 [0,619; 2,176]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,1818	0,3209	---
Woche 12			
Patienten mit Wert, n	20	16	18
≤ moderat (Responder), n	16	11	7
≥ schwerwiegend, n	4	5	11
Responderanalyse zu Woche 12			
n (%) [95 %-KI] ¹	16 (80,0) [56,34; 94,27]	11 (68,8) [41,34; 88,98]	7 (38,9) [17,30; 64,25]

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	0,379 [0,1282; 0,6299]	0,366 [0,1121; 0,6197]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	17,80 [1,738; 748,376]	2,89 [0,685; 16,993]	---
1-seitiger p-Wert ⁴	0,0016	0,0450	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	2,20 [1,215; 3,982]	1,79 [0,859; 3,710]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,0046	0,0601	---
Woche 24			
Patienten mit Wert, n	18	15	15
≤ moderat (Responder), n	15	12	8
≥ schwerwiegend, n	3	3	7
Responderanalyse zu Woche 24			
n (%) [95 %-KI] ¹	15 (83,3) [58,58; 96,42]	12 (80,0) [51,91; 95,67]	8 (53,3) [26,59; 78,73]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	0,263 [-0,0208; 0,5474]	0,246 [-0,0510; 0,5424]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	4,86 [0,714; 35,712]	3,22 [0,550; 24,567]	---
1-seitiger p-Wert ⁴	0,0317	0,0670	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	1,56 [0,943; 2,589]	1,50 [0,864; 2,604]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,0416	0,0748	---
¹ Das exakte Clopper-Pearson-KI wird für n (%) der Responder angegeben. ² Miettinen-Nurminen-Score KI für RD mit Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren ³ Das exakte KI wird basierend auf Vollset, Hirji und Elashoff (1991) [28] angegeben, adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren. ⁴ Cochran-Mantel-Haenszel-Test ⁵ Greenland und Robins (1985) [29], adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren ⁶ Nicht adjustierter p-Wert, berechnet aus dem 95 %-KI			

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Hinweis: Für OR und RR bedeutet ein Wert > 1 einen Vorteil für Odevixibat, ein Wert < 1 einen Vorteil für Placebo. CGIS: Clinician Global Impression of Symptoms; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Responder; Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-70: Allgemeine Linderung der Pruritus-/Kratz-Symptome erfasst mittels CGIC (Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Woche 4			
Patienten mit Wert, n	22	18	20
≤ moderat (Responder), n	22	17	17
≥ schwerwiegend, n	0	1	3
Responderanalyse zu Woche 4			
n (%) [95 %-KI] ¹	22 (100,0) [84,56; 100,00]	17 (94,4) [72,71; 99,86]	17 (85,0) [62,11; 96,79]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	0,161 [-0,0471; 0,3686]	0,076 [-0,1639; 0,3167]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	Nb [0,667; Nb]	2,92 [0,212; 157,386]	---
1-seitiger p-Wert ⁴	0,0315	0,1787	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	1,18 [0,978; 1,422]	1,11 [0,892; 1,383]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,0422	0,1730	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Woche 12			
Patienten mit Wert, n	20	15	18
≤ moderat (Responder), n	19	14	11
≥ schwerwiegend, n	1	1	7
Responderanalyse zu Woche 12			
n (%) [95 %-KI] ¹	19 (95,0) [75,13; 99,87]	14 (93,3) [68,05; 99,83]	11 (61,1) [35,75; 82,70]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	0,337 [0,1053; 0,5681]	0,264 [-0,0090; 0,5375]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	17,50 [1,276; 629,881]	8,33 [0,848; 393,870]	---
1-seitiger p-Wert ⁴	0,0048	0,0184	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	1,58 [1,080; 2,309]	1,53 [1,026; 2,289]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,0093	0,0186	---
Woche 24			
Patienten mit Wert, n	18	15	15
≤ moderat (Responder), n	18	15	15
≥ schwerwiegend, n	0	0	0
Responderanalyse zu Woche 24			
n (%) [95 %-KI] ¹	18 (100,0) [81,47; 100,00]	15 (100,0) [78,20; 100,00]	15 (100,0) [78,20; 100,00]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	Nb [Nb; Nb]	Nb [Nb; Nb]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	Nb [Nb; Nb]	Nb [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁴	Nb	Nb	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	Nb [Nb; Nb]	Nb [Nb; Nb]	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---
¹ Das exakte Clopper-Pearson-KI wird für n (%) der Responder angegeben. ² Miettinen-Nurminen-Score KI für RD mit Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren ³ Das exakte KI wird basierend auf Vollset, Hirji und Elashoff (1991) [28] angegeben, adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren. ⁴ Cochran-Mantel-Haenszel-Test ⁵ Greenland und Robins (1985) [29], adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren ⁶ Nicht adjustierter p-Wert, berechnet aus dem 95 %-KI Hinweis: Für OR und RR bedeutet ein Wert > 1 einen Vorteil für Odevixibat, ein Wert < 1 einen Vorteil für Placebo. CGIC: Clinician Global Impression of Change; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Responder; Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Für den CGIS zu Woche 24 wurde in den beiden Odevixibat-Gruppen (Responder: 40 µg/kg/Tag: 83,3 %; 120 µg/kg/Tag: 80,0 %) verglichen mit Placebo (Responder: 53,3 %) ein höherer Anteil an Respondern beobachtet. Das relative Risiko zu Woche 24 für den CGIS betrug für Odevixibat 40 µg/kg/Tag vs. Placebo 1,56 (95 %-KI: [0,943; 2,589]; p = 0,0416) und für Odevixibat 120 µg/kg/Tag vs. Placebo 1,50 (95 %-KI: [0,864; 2,604]; p = 0,0748). Für beide Dosierungen zeigte sich ein numerischer Vorteil für Odevixibat. Der Anteil der Responder war für den CGIC zu Woche 24 in allen Behandlungsarmen identisch, so dass keine statistische Analyse möglich war (Tabelle 4-69).

Für den CGIC zu Woche 24 war der Anteil der Responder in allen Behandlungsarmen identisch, so dass keine statistische Analyse möglich war (Tabelle 4-70).

Schlaf-Symptome erfasst mittels GIS/GICTabelle 4-71: Allgemeine Linderung der Schlaf-Symptome erfasst mittels PGIS (Patienten ≥ 8 Jahre) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 3	N = 5	N = 2
Statistik			
Baseline			
Patienten mit Wert, n	2	4	2
≤ moderat (Responder), n	0	0	1
≥ schwerwiegend, n	2	5	1
Woche 4			
Patienten mit Wert, n	1	5	2
≤ moderat (Responder), n	1	2	1
≥ schwerwiegend, n	0	3	1
Responderanalyse zu Woche 4			
n (%) [95 %-KI] ¹	1 (100,0) [2,50; 100,00]	2 (40,0) [5,27; 85,34]	1 (50,0) [1,26; 98,74]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	1,45 [-0,6416; 0,9308]	-0,070 [-0,7030; 0,5630]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	Nb [0,026; Nb]	0,67 [0,006; 78,249]	---
1-seitiger p-Wert ⁴	0,2398	0,5885	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	2,00 [0,500; 7,997]	0,80 [0,139; 4,618]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,1635	0,5985	---
Woche 12			
Patienten mit Wert, n	1	4	2
≤ moderat (Responder), n	1	2	2
≥ schwerwiegend, n	0	2	0
Responderanalyse zu Woche 12			

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 3	N = 5	N = 2
n (%) [95 %-KI] ¹	1 (100,0) [2,50; 100,00]	2 (50,0) [6,76; 93,24]	2 (100,0) [15,81; 100,00]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	Nb [Nb; Nb]	-0,247 [-0,8659; 0,3710]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	Nb [Nb; Nb]	0,00 [0,000; 7,402]	---
1-seitiger p-Wert ⁴	Nb	0,8682	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	Nb [Nb; Nb]	0,50 [0,188; 1,332]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	0,9172	---
Woche 24			
Patienten mit Wert, n	1	4	2
≤ moderat (Responder), n	1	2	1
≥ schwerwiegend, n	0	2	1
Responderanalyse zu Woche 24			
n (%) [95 %-KI] ¹	1 (100,0) [2,50; 100,00]	2 (50,0) [6,76; 93,24]	1 (50,0) [1,26; 98,74]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	0,145 [-0,6416; 0,9308]	0,000 [-0,6649; 0,6649]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	Nb [0,026; Nb]	1,00 [0,009; 117,332]	---
1-seitiger p-Wert ⁴	0,2398	0,5000	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	2,00 [0,500; 7,997]	1,00 [0,183; 5,460]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,1635	0,5000	---
¹ Das exakte Clopper-Pearson-KI wird für n (%) der Responder angegeben. ² Miettinen-Nurminen-Score KI für RD mit Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren ³ Das exakte KI wird basierend auf Vollset, Hirji und Elashoff (1991) [28] angegeben, adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren. ⁴ Cochran-Mantel-Haenszel-Test ⁵ Greenland und Robins (1985) [29], adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren ⁶ Nicht adjustierter p-Wert, berechnet aus dem 95 %-KI			

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 3	N = 5	N = 2
Statistik Hinweis: Für OR und RR bedeutet ein Wert > 1 einen Vorteil für Odevixibat, ein Wert < 1 einen Vorteil für Placebo. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im notwendigen Alter für das Ausfüllen der PRO Items; n: Anzahl der Responder; Nb: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PGIS: Patient Global Impression of Symptoms; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-72: Allgemeine Linderung der Schlaf-Symptome erfasst mittels PGIC (Patienten ≥ 8 Jahre) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 3	N = 5	N = 2
Statistik			
Woche 4			
Patienten mit Wert, n	1	5	2
$\leq$ moderat (Responder), n	1	5	2
$\geq$ schwerwiegend, n	0	0	0
Responderanalyse zu Woche 4			
n (%) [95 %-KI] ¹	1 (100,0) [2,50; 100,00]	5 (100,0) [47,82; 100,00]	2 (100,0) [15,81; 100,00]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	Nb [Nb; Nb]	Nb [Nb; Nb]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	Nb [Nb; Nb]	Nb [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁴	Nb	Nb	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	Nb [Nb; Nb]	Nb [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 3	N = 5	N = 2
Woche 12			
Patienten mit Wert, n	1	4	2
≤ moderat (Responder), n	1	2	2
≥ schwerwiegend, n	0	2	2
Responderanalyse zu Woche 12			
n (%) [95 %-KI] ¹	1 (100,0) [2,50; 100,00]	2 (50,0) [6,76; 93,24]	2 (100,0) [15,81; 100,00]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	Nb [Nb; Nb]	-0,247 [-0,8659; 0,3710]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	Nb [Nb; Nb]	0,00 [0,000; 7,402]	---
1-seitiger p-Wert ⁴	Nb	0,8682	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	Nb [Nb; Nb]	0,50 [0,188; 1,332]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	0,9172	---
Woche 24			
Patienten mit Wert, n	1	4	2
≤ moderat (Responder), n	1	3	2
≥ schwerwiegend, n	0	1	0
Responderanalyse zu Woche 24			
n (%) [95 %-KI] ¹	1 (100,0) [2,50; 100,00]	3 (75,0) [19,41; 99,37]	2 (100,0) [15,81; 100,00]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	Nb [Nb; Nb]	-0,091 [-0,7278; 0,5456]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	Nb [Nb; Nb]	0,00 [0,000; 38,000]	---
1-seitiger p-Wert ⁴	Nb	0,7602	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	Nb [Nb; Nb]	0,75 [0,426; 1,321]	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 3	N = 5	N = 2
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	0,8405	---

¹ Das exakte Clopper-Pearson-KI wird für n (%) der Responder angegeben.

² Miettinen-Nurminen-Score KI für RD mit Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren

³ Das exakte KI wird basierend auf Vollset, Hirji und Elashoff (1991) [28] angegeben, adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren.

⁴ Cochran-Mantel-Haenszel-Test

⁶ Nicht adjustierter p-Wert, berechnet aus dem 95 %-KI

Hinweis: Für OR und RR bedeutet ein Wert > 1 einen Vorteil für Odevixibat, ein Wert < 1 einen Vorteil für Placebo.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im notwendigen Alter für das Ausfüllen der PRO Items; n: Anzahl der Responder; Nb: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PGIC: Patient Global Impression of Change; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]

Insgesamt waren 10 Patienten in der Studie PEDFIC 1 zu Baseline mindestens 8 Jahre alt (Odevixibat 40 µg/kg/Tag: 3 Patienten; Odevixibat 120 µg/kg/Tag: 5 Patienten; Placebo: 2 Patienten) und kamen für die Erhebung von PGIC/PGIS in Frage, so dass insgesamt keine hinreichende Anzahl an Patienten für eine belastbare statistische Analyse vorlag. Aufgrund der limitierten Daten zu den dargestellten Zeitpunkten kann keine abschließende Aussage zum PGIC/PGIS getroffen werden (Tabelle 4-71 und Tabelle 4-72).

Tabelle 4-73: Allgemeine Linderung der Schlaf-Symptome erfasst mittels CaGIS (Betreuungsperson) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
Baseline			
Patienten mit Wert, n	23	16	19
≤ moderat (Responder), n	4	4	5
≥ schwerwiegend, n	19	12	14

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Woche 4			
Patienten mit Wert, n	21	19	19
≤ moderat (Responder), n	11	13	9
≥ schwerwiegend, n	10	6	10
Responderanalyse zu Woche 4			
n (%) [95 %-KI] ¹	11 (52,4) [29,78; 74,29]	13 (68,4) [43,45; 87,42]	9 (47,4) [24,45; 71,14]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	0,038 [-0,2515; 0,3270]	0,190 [-0,0907; 0,4714]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	1,19 [0,289; 4,817]	2,56 [0,538; 12,694]	---
1-seitiger p-Wert ⁴	0,3976	0,0917	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	1,09 [0,585; 2,021]	1,44 [0,835; 2,498]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,3951	0,0942	---
Woche 12			
Patienten mit Wert, n	21	15	18
≤ moderat (Responder), n	15	10	8
≥ schwerwiegend, n	6	5	10
Responderanalyse zu Woche 12			
n (%) [95 %-KI] ¹	15 (71,4) [47,82; 88,72]	10 (66,7) [38,38; 88,18]	8 (44,4) [21,53; 69,24]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	0,241 [-0,0348; 0,5175]	0,180 [-0,1252; 0,4847]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	3,71 [0,749; 19,354]	2,48 [0,501; 12,700]	---
1-seitiger p-Wert ⁴	0,0348	0,1049	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	1,66 [0,936; 2,934]	1,51 [0,793; 2,891]	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
1-seitiger p-Wert ⁶	0,0416	0,1045	---
Woche 24			
Patienten mit Wert, n	16	13	13
≤ moderat (Responder), n	14	11	8
≥ schwerwiegend, n	2	2	5
Responderanalyse zu Woche 24			
n (%) [95 %-KI] ¹	14 (87,5) [61,65; 98,45]	11 (84,6) [54,55; 98,08]	8 (61,5) [31,58; 86,14]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	0,227 [-0,0765; 0,5303]	0,197 [-0,1224; 0,5169]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	4,38 [0,521; 48,386]	3,40 [0,404; 41,183]	---
1-seitiger p-Wert ⁴	0,0587	0,993	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	1,42 [0,890; 2,268]	1,38 [0,842; 2,244]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,0704	0,1014	---
¹ Das exakte Clopper-Pearson-KI wird für n (%) der Responder angegeben. ² Mietinen-Nurminen-Score KI für RD mit Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren ³ Das exakte KI wird basierend auf Vollset, Hirji und Elashoff (1991) [28] angegeben, adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren. ⁴ Cochran-Mantel-Haenszel-Test ⁵ Greenland und Robins (1985) [29], adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren ⁶ Nicht adjustierter p-Wert, berechnet aus dem 95 %-KI Hinweis: Für OR und RR bedeutet ein Wert > 1 einen Vorteil für Odevixibat, ein Wert < 1 einen Vorteil für Placebo. CaGIS: Caregiver Global Impression of Symptoms; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Responder; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-74: Allgemeine Linderung der Schlaf-Symptome erfasst mittels CaGIC (Betreuungsperson) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
Woche 4			
Patienten mit Wert, n	21	19	19
≤ moderat (Responder), n	19	18	16
≥ schwerwiegend, n	2	1	3
Responderanalyse zu Woche 4			
n (%) [95 %-KI] ¹	19 (90,5) [69,62; 98,83]	18 (94,7) [73,97; 99,87]	16 (84,2) [60,42; 96,62]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	0,069 [-0,1643; 0,3020]	0,110 [-0,1180; 0,3373]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	1,78 [0,178; 23,480]	3,38 [0,235; 186,830]	---
1-seitiger p-Wert ⁴	0,2773	0,1484	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	1,07 [0,846; 1,365]	1,13 [0,901; 1,404]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,2782	0,1489	---
Woche 12			
Patienten mit Wert, n	21	14	18
≤ moderat (Responder), n	19	13	13
≥ schwerwiegend, n	2	1	5
Responderanalyse zu Woche 12			
n (%) [95 %-KI] ¹	19 (90,5) [69,62; 98,83]	13 (92,9) [66,13; 99,82]	13 (72,2) [46,52; 90,31]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	0,174 [-0,0718; 0,4198]	0,160 [-0,1148; 0,4342]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	4,23 [0,521; 48,206]	4,64 [0,457; 248,153]	---
1-seitiger p-Wert ⁴	0,0604	0,0699	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	1,27 [0,923; 1,751]	1,30 [0,922; 1,829]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,0710	0,0675	---
Woche 24			
Patienten mit Wert, n	16	13	13
≤ moderat (Responder), n	15	12	10
≥ schwerwiegend, n	1	1	3
Responderanalyse zu Woche 24			
n (%) [95 %-KI] ¹	15 (93,8) [69,77; 99,84]	12 (92,3) [63,97; 99,81]	10 (76,9) [46,19; 94,96]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	0,166 [-0,1247; 0,4560]	0,131 [-0,1788; 0,4417]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	4,64 [0,296; 243,795]	3,67 [0,234; 196,592]	---
1-seitiger p-Wert ⁴	0,1009	0,1459	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	1,22 [0,884; 1,683]	1,20 [0,859; 1,677]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,1133	0,1429	---
¹ Das exakte Clopper-Pearson-KI wird für n (%) der Responder angegeben. ² Miettinen-Nurminen-Score KI für RD mit Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren ³ Das exakte KI wird basierend auf Vollset, Hirji und Elashoff (1991) [28] angegeben, adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren. ⁴ Cochran-Mantel-Haenszel-Test ⁵ Greenland und Robins (1985) [29], adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren ⁶ Nicht adjustierter p-Wert, berechnet aus dem 95 %-KI Hinweis: Für OR und RR bedeutet ein Wert > 1 einen Vorteil für Odevixibat, ein Wert < 1 einen Vorteil für Placebo. CaGIC: Caregiver Global Impression of Change; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Responder; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Die von der Betreuungsperson berichteten Ergebnisse für die CaGIC und CaGIS zeigten im Laufe der Zeit Verbesserungen unter der Behandlung mit Odevixibat beim Schlaf und stimmten mit den berichteten Änderungen der Schlafbewertungen basierend auf dem Albireo ObsRO überein.

Für den CaGIS zu Woche 24 wurde in den beiden Odevixibat-Gruppen (Responder: 40 µg/kg/Tag: 87,5 %; 120 µg/kg/Tag: 84,6 %) verglichen mit Placebo (Responder: 61,5 %) ein höherer Anteil an Respondern beobachtet. Das relative Risiko zu Woche 24 für den CaGIS betrug für Odevixibat 40 µg/kg/Tag vs. Placebo 1,42 (95 %-KI: [0,890; 2,268]; p = 0,0704) und für Odevixibat 120 µg/kg/Tag vs. Placebo 1,38 (95 %-KI: [0,842; 2,244]; p = 0,1014). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant, es zeigte sich jedoch ein numerischer Vorteil für Odevixibat in beiden Dosierungen (Tabelle 4-73).

Für den CaGIC zu Woche 24 wurde in den beiden Odevixibat-Gruppen (Responder: 40 µg/kg/Tag: 93,8 %; 120 µg/kg/Tag: 92,3 %) verglichen mit Placebo (Responder: 76,9 %) ein höherer Anteil an Respondern beobachtet. Das relative Risiko zu Woche 24 für den CaGIC betrug für Odevixibat 40 µg/kg/Tag vs. Placebo 1,22 (95 %-KI: [0,884; 1,683]; p = 0,1133) und für Odevixibat 120 µg/kg/Tag vs. Placebo 1,20 (95 %-KI: [0,859; 1,677]; p = 0,1429). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant, es zeigte sich jedoch ein numerischer Vorteil für Odevixibat in beiden Dosierungen (Tabelle 4-74).

Tabelle 4-75: Allgemeine Linderung der Schlaf-Symptome erfasst mittels CGIS (Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Baseline			
Patienten mit Wert, n	23	15	17
≤ moderat (Responder), n	6	5	6
≥ schwerwiegend, n	17	10	11
Woche 4			
Patienten mit Wert, n	22	19	20
≤ moderat (Responder), n	16	13	10
≥ schwerwiegend, n	6	6	10

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Responderanalyse zu Woche 4			
n (%) [95 %-KI] ¹	16 (72,7) [49,78; 89,27]	13 (68,4) [43,45; 87,42]	10 (50,0) [27,20; 72,80]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	0,196 [-0,0775; 0,4688]	0,168 [-0,1111; 0,4467]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	2,63 [0,611; 11,143]	2,21 [0,484; 10,592]	---
1-seitiger p-Wert ⁴	0,0727	0,1240	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	1,44 [0,873; 2,390]	1,36 [0,806; 2,297]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,0762	0,1248	---
Woche 12			
Patienten mit Wert, n	20	16	18
≤ moderat (Responder), n	16	13	7
≥ schwerwiegend, n	4	3	11
Responderanalyse zu Woche 12			
n (%) [95 %-KI] ¹	16 (80,0) [56,34; 94,27]	13 (81,3) [54,35; 95,95]	7 (38,9) [17,30; 64,25]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	0,386 [0,1315; 0,6414]	0,356 [0,0802; 0,6325]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	8,97 [1,440; 94,096]	6,17 [1,130; 43,462]	---
1-seitiger p-Wert ⁴	0,0030	0,0077	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	2,14 [1,170; 3,909]	2,09 [1,102; 3,979]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,0067	0,0120	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Woche 24			
Patienten mit Wert, n	18	15	15
≤ moderat (Responder), n	16	12	10
≥ schwerwiegend, n	2	3	5
Responderanalyse zu Woche 24			
n (%) [95 %-KI] ¹	16 (88,9) [65,29; 98,62]	12 (80,0) [51,91; 95,67]	10 (66,7) [38,38; 88,18]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	0,203 [-0,0776; 0,4828]	0,127 [-0,1754; 0,4288]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	4,08 [0,504; 44,788]	1,95 [0,295; 15,371]	---
1-seitiger p-Wert ⁴	0,0652	0,2109	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	1,33 [0,901; 1,972]	1,20 [0,769; 1,874]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,0749	0,2112	---
¹ Das exakte Clopper-Pearson-KI wird für n (%) der Responder angegeben. ² Miettinen-Nurminen-Score KI für RD mit Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren ³ Das exakte KI wird basierend auf Vollset, Hirji und Elashoff (1991) [28] angegeben, adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren. ⁴ Cochran-Mantel-Haenszel-Test ⁵ Greenland und Robins (1985) [29], adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren ⁶ Nicht adjustierter p-Wert, berechnet aus dem 95 %-KI Hinweis: Für OR und RR bedeutet ein Wert > 1 einen Vorteil für Odevixibat, ein Wert < 1 einen Vorteil für Placebo. CGIS: Clinician Global Impression of Symptoms; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Responder; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-76: Allgemeine Linderung der Schlaf-Symptome erfasst mittels CGIC (Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
Woche 4			
Patienten mit Wert, n	22	18	20
≤ moderat (Responder), n	22	17	18
≥ schwerwiegend, n	0	1	2
Responderanalyse zu Woche 4			
n (%) [95 %-KI] ¹	22 (100,0) [84,56; 100,00]	17 (94,4) [72,71; 99,86]	18 (90,0) [68,30; 98,77]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	0,122 [-0,0599; 0,3040]	0,041 [-0,1772; 0,2598]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	Nb [0,321; Nb]	1,89 [0,089; 117,890]	---
1-seitiger p-Wert ⁴	0,0666	0,3083	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	1,11 [0,960; 1,286]	1,05 [0,873; 1,262]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,0787	0,3039	---
Woche 12			
Patienten mit Wert, n	20	15	18
≤ moderat (Responder), n	19	14	11
≥ schwerwiegend, n	1	1	7
Responderanalyse zu Woche 12			
n (%) [95 %-KI] ¹	19 (95,0) [75,13; 99,87]	14 (93,3) [68,05; 99,83]	11 (61,1) [35,75; 82,70]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	0,337 [0,1053; 0,5681]	0,264 [-0,0090; 0,5375]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	17,50 [1,276; 629,881]	8,33 [0,848; 393,870]	---
1-seitiger p-Wert ⁴	0,0048	0,0184	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	1,58 [1,080; 2,309]	1,53 [1,026; 2,289]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,0093	0,0186	---
Woche 24			
Patienten mit Wert, n	18	15	15
≤ moderat (Responder), n	18	15	15
≥ schwerwiegend, n	0	0	0
Responderanalyse zu Woche 24			
n (%) [95 %-KI] ¹	18 (100,0) [81,47; 100,00]	15 (100,0) [78,20; 100,00]	15 (100,0) [78,20; 100,00]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	Nb [Nb; Nb]	Nb [Nb; Nb]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	Nb [Nb; Nb]	Nb [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁴	Nb	Nb	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	Nb [Nb; Nb]	Nb [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---
¹ Das exakte Clopper-Pearson-KI wird für n (%) der Responder angegeben. ² Miettinen-Nurminen-Score KI für RD mit Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren ³ Das exakte KI wird basierend auf Vollset, Hirji und Elashoff (1991) [28] angegeben, adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren. ⁴ Cochran-Mantel-Haenszel-Test ⁵ Greenland und Robins (1985) [29], adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren ⁶ Nicht adjustierter p-Wert, berechnet aus dem 95 %-KI Hinweis: Für OR und RR bedeutet ein Wert > 1 einen Vorteil für Odevixibat, ein Wert < 1 einen Vorteil für Placebo. CGIC: Clinician Global Impression of Change; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Responder; Nb: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Für den CGIS zu Woche 24 wurde in den beiden Odevixibat-Gruppen (Responder: 40 µg/kg/Tag: 88,9 %; 120 µg/kg/Tag: 80,0 %) verglichen mit Placebo (Responder: 66,7 %) ein höherer Anteil an Respondern beobachtet. Das relative Risiko zu Woche 24 für den CGIS betrug für Odevixibat 40 µg/kg/Tag vs. Placebo 1,33 (95 %-KI: [0,901; 1,972]; $p = 0,0749$) und für Odevixibat 120 µg/kg/Tag vs. Placebo 1,20 (95 %-KI: [0,769; 1,874]; $p = 0,2112$). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant, es zeigte sich jedoch ein numerischer Vorteil für Odevixibat in beiden Dosierungen (Tabelle 4-75).

Für den CGIC zu Woche 24 war der Anteil der Responder in allen Behandlungssarmen identisch, so dass keine statistische Analyse möglich war (Tabelle 4-76).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur ein RCT sowie eine offene einarmige Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Odevixibat vorliegen, wird keine Meta-Analyse durchgeführt. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.3 Lebensqualität – RCT

4.3.1.3.1.3.1 Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) – RCT

Tabelle 4-77: Operationalisierung von „Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)“

Studie	Operationalisierung																				
PEDFIC 1	Der Lebensqualitätsfragebogen PedsQL war ein explorativer Endpunkt der Studie PEDFIC 1. <u>Erhebung:</u> Betreuungspersonen und gegebenenfalls auch die Patienten werden gebeten, den PedsQL-Fragebogen auszufüllen. Der PedsQL-Fragebogen ist ein gut erforschtes Instrument zur Messung der Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen mit chronischen Krankheiten mit ausreichender Testqualität. Der PedsQL-Fragebogen wurde entwickelt, um Probleme in vier funktionellen Domänen zu untersuchen: physisch, emotional, sozial und schulisch [32]. Je nach Alter des Kindes wurden verschiedene Versionen des PedsQL-Fragebogens verwendet: Kernmodule für Patienten- und Elternberichte für 5- bis 7-Jährige, 8- bis 12-Jährige und 13- bis 18-Jährige sowie ein Kernmodul für Elternberichte für Kleinkinder (2 bis 4 Jahre). Die Betreuungspersonen wurden zusätzlich gebeten, das PedsQL Family Impact Module auszufüllen, mit dem die Auswirkungen pädiatrischer chronischer Erkrankungen auf Eltern und Familie gemessen werden sollen. Der PedsQL wird basierend auf dem jeweiligen Fragebogen ausgewertet (d. h. der Bericht für Kleinkinder wird anders bewertet als der Bericht für ältere Kinder). Die Bewertungsskala für den PedsQL basiert auf der Veröffentlichung des Mapi Research Trust, Lyon, Frankreich [33] und ist wie folgt zusammengefasst: <table border="1"> <thead> <tr> <th>PedsQL-Fragebogen</th><th>Punkteskala</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2"><i>PedsQL Lebensqualitäts-Inventar, Version 4.0</i></td></tr> <tr> <td>Elternbericht für Kleinkinder (2 – 4 Jahre)</td><td>0 = nie ein Problem, 1 = fast nie ein Problem, 2 = manchmal ein Problem, 3 = oft ein Problem, 4 = fast immer ein Problem</td></tr> <tr> <td>Bericht kleiner Kinder (5 - 7 Jahre)</td><td>Überhaupt nicht; manchmal; häufig</td></tr> <tr> <td>Elternbericht für kleine Kinder (5 – 7 Jahre) Kinderbericht (8 – 12 Jahre) Elternbericht für Kinder (8 – 12 Jahre) Bericht von Teenagern (13 – 18 Jahre) Elternbericht für Teenager (13 – 18 Jahre)</td><td>0 = nie ein Problem, 1 = fast nie ein Problem, 2 = manchmal ein Problem, 3 = oft ein Problem, 4 = fast immer ein Problem</td></tr> <tr> <td colspan="2"><i>Junge Erwachsene Lebensqualitäts-Inventar, Version 4.0</i></td></tr> <tr> <td>Bericht junger erwachsenen (18 – 25 Jahre)</td><td>0 = nie ein Problem, 1 = fast nie ein Problem, 2 = manchmal ein Problem, 3 = oft ein Problem, 4 = fast immer ein Problem</td></tr> <tr> <td colspan="2"><i>Family Impact Modul, Version 2.0</i></td></tr> <tr> <td>Elternbericht</td><td>0 = nie ein Problem, 1 = fast nie ein Problem, 2 = manchmal ein Problem, 3 = oft ein Problem, 4 = fast immer ein Problem</td></tr> <tr> <td colspan="2">PedsQL: Pediatric Quality of Life.</td></tr> </tbody> </table> Nach der Skalierung, einschließlich der Umkehrung der Punktzahl und der linearen Transformation auf eine Skala von 0 bis 100, bedeuten höhere Bewertungen eine bessere Lebensqualität. <u>Analyse:</u> Die Analyse erfolgte in der ITT-Population. Alle statistischen Analysen wurden mit SAS® Version 9.4 oder höher durchgeführt.	PedsQL-Fragebogen	Punkteskala	<i>PedsQL Lebensqualitäts-Inventar, Version 4.0</i>		Elternbericht für Kleinkinder (2 – 4 Jahre)	0 = nie ein Problem, 1 = fast nie ein Problem, 2 = manchmal ein Problem, 3 = oft ein Problem, 4 = fast immer ein Problem	Bericht kleiner Kinder (5 - 7 Jahre)	Überhaupt nicht; manchmal; häufig	Elternbericht für kleine Kinder (5 – 7 Jahre) Kinderbericht (8 – 12 Jahre) Elternbericht für Kinder (8 – 12 Jahre) Bericht von Teenagern (13 – 18 Jahre) Elternbericht für Teenager (13 – 18 Jahre)	0 = nie ein Problem, 1 = fast nie ein Problem, 2 = manchmal ein Problem, 3 = oft ein Problem, 4 = fast immer ein Problem	<i>Junge Erwachsene Lebensqualitäts-Inventar, Version 4.0</i>		Bericht junger erwachsenen (18 – 25 Jahre)	0 = nie ein Problem, 1 = fast nie ein Problem, 2 = manchmal ein Problem, 3 = oft ein Problem, 4 = fast immer ein Problem	<i>Family Impact Modul, Version 2.0</i>		Elternbericht	0 = nie ein Problem, 1 = fast nie ein Problem, 2 = manchmal ein Problem, 3 = oft ein Problem, 4 = fast immer ein Problem	PedsQL: Pediatric Quality of Life.	
PedsQL-Fragebogen	Punkteskala																				
<i>PedsQL Lebensqualitäts-Inventar, Version 4.0</i>																					
Elternbericht für Kleinkinder (2 – 4 Jahre)	0 = nie ein Problem, 1 = fast nie ein Problem, 2 = manchmal ein Problem, 3 = oft ein Problem, 4 = fast immer ein Problem																				
Bericht kleiner Kinder (5 - 7 Jahre)	Überhaupt nicht; manchmal; häufig																				
Elternbericht für kleine Kinder (5 – 7 Jahre) Kinderbericht (8 – 12 Jahre) Elternbericht für Kinder (8 – 12 Jahre) Bericht von Teenagern (13 – 18 Jahre) Elternbericht für Teenager (13 – 18 Jahre)	0 = nie ein Problem, 1 = fast nie ein Problem, 2 = manchmal ein Problem, 3 = oft ein Problem, 4 = fast immer ein Problem																				
<i>Junge Erwachsene Lebensqualitäts-Inventar, Version 4.0</i>																					
Bericht junger erwachsenen (18 – 25 Jahre)	0 = nie ein Problem, 1 = fast nie ein Problem, 2 = manchmal ein Problem, 3 = oft ein Problem, 4 = fast immer ein Problem																				
<i>Family Impact Modul, Version 2.0</i>																					
Elternbericht	0 = nie ein Problem, 1 = fast nie ein Problem, 2 = manchmal ein Problem, 3 = oft ein Problem, 4 = fast immer ein Problem																				
PedsQL: Pediatric Quality of Life.																					

Studie	Operationalisierung
	Die Analyse basierte auf einer ANCOVA mit Baseline-Wert als Kovariate und den Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten Dargestellt werden die Änderungen von Baseline zu Woche 24. Es werden der LS Mean und der entsprechende SE pro Behandlungsarm berichtet sowie der mittlere Unterschied im LS Mean inklusive SE, 95 %-KI, p-Wert und das Hedges' g plus 95 %-KI für den Vergleich der Behandlung (Odevixibat 40 µg/kg/Tag bzw. 120 µg/kg/Tag) gegenüber Placebo dargestellt. Die Gesamtscores und die Einzeldomänen des PedsQL nach Altersgruppen (Kinder- und Elternberichte) wurden deskriptiv zusammengefasst.
ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PFIC: progressive familiäre intrahepatische Cholestase; SAS®: Statistical Analysis System (statistische Software); SE: Standard Error (Standardfehler)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PEDFIC 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das gesamte Studienpersonal und die Patienten waren in der Studie PEDFIC 1 verblindet (doppelblindes Studiendesign). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Für den Endpunkt „Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Tabelle 4-79: Analyse der Änderung des Gesamtscores des PedsQL (Kinderberichte ≥ 5 Jahre und Elternberichte) von Baseline zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 7	N = 9	N = 4
PedsQL: Kinderberichte (≥ 5 Jahre)			
Baseline			
n (%)	3 (42,9)	5 (55,6)	2 (50,0)
MW (SD)	46,38 (22,835)	55,00 (14,836)	66,85 (23,826)
Median (Min.; Max.)	45,65 (23,9; 69,6)	51,09 (38; 76,1)	66,85 (50; 83,7)
Woche 24			
n (%)	4 (57,1)	5 (55,6)	3 (75,0)
MW (SD)	65,49 (16,941)	61,96 (11,191)	69,93 (20,111)
Median (Min.; Max.)	66,85 (43,5; 84,8)	60,87 (46,7; 78,3)	69,57 (50; 90,2)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 7	N = 9	N = 4
Änderungen gegenüber Baseline zu Woche 24			
n (%)	2 (28,6)	4 (44,4)	2 (50,0)
MW (SD)	40,76 (28,438)	4,62 (12,437)	13,04 (9,223)
Median (Min.; Max.)	40,76 (20,7; 60,9)	0,00 (-4,3; 22,8)	13,04 (6,5; 19,6)
LS Mean (SE) ¹	38,77 (12,325)	-1,95 (6,635)	9,70 (10,640)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	29,06 (18,140) [-201,42; 259,55]	-11,66 (10,321) [-142,80; 119,48]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,1776	0,7693	---
Hedges' g [95 %-KI]	2,52 [-0,10; 5,15]	-1,49 [-3,38; 0,41]	---
PedsQL: Elternberichte (≥ 5 Jahre)			
Baseline			
n (%)	7 (100,0)	7 (77,8)	4 (100,0)
MW (SD)	58,39 (18,044)	49,69 (15,445)	63,59 (20,595)
Median (Min.; Max.)	54,35 (39,1; 87)	54,35 (21,7; 71,7)	64,67 (38; 87)
Woche 24			
n (%)	6 (85,7)	8 (88,9)	4 (100,0)
MW (SD)	61,41 (13,796)	55,03 (21,947)	56,79 (20,069)
Median (Min.; Max.)	66,67 (43,5; 76,1)	56,52 (21,7; 85,9)	53,80 (35,9; 83,7)
Änderungen gegenüber Baseline zu Woche 24			
n (%)	6 (85,7)	6 (66,7)	4 (100,0)
MW (SD)	2,36 (23,669)	4,89 (18,836)	-6,79 (21,270)
Median (Min.; Max.)	4,89 (-31,5; 32,6)	10,33 (-26,1; 22,8)	-1,63 (-37; 13)
LS Mean (SE) ¹	-6,57 (9,538)	-5,10 (7,942)	-6,14 (10,210)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-0,43 (11,698) [-26,90; 26,03]	1,05 (12,353) [-26,90; 28,99]	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 7	N = 9	N = 4
1-seitiger p-Wert ¹	0,5144	0,4672	---
Hedges' g [95 %-KI]	-0,04 [-1,31; 1,22]	0,12 [-1,15; 1,38]	---
¹ Die Analyse basierte auf einer ANCOVA mit Baseline-Wert als Kovariate und den Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

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

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

Gesamtscore

Tabelle 4-80: Analyse der Änderung des Gesamtscores des PedsQL Family Impact Module von Baseline zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
Baseline			
n (%)	23 (100,0)	16 (84,2)	19 (95,0)
MW (SD)	47,74 (19,005)	43,36 (13,029)	53,29 (17,389)
Median (Min.; Max.)	43,06 (13,9; 94,4)	43,06 (22,9; 65,3)	47,92 (21,5; 81,9)
Woche 24			
n (%)	19 (82,6)	15 (78,9)	17 (85,0)
MW (SD)	58,37 (20,610)	63,47 (20,451)	57,48 (23,124)
Median (Min.; Max.)	52,78 (28,5; 100)	65,28 (25,7; 98,6)	56,25 (9,7; 87,5)
Änderungen gegenüber Baseline zu Woche 24			
n (%)	19 (82,6)	13 (68,4)	17 (85,0)
MW (SD)	10,78 (26,959)	20,03 (20,204)	5,64 (19,061)
Median (Min.; Max.)	0,69 (-20,1; 84,7)	19,44 (-4,9; 61,8)	4,86 (-33,3; 56,3)
LS Mean (SE) ¹	19,74 (7,102)	23,16 (6,886)	18,99 (7,170)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹	0,74 (6,800)	4,17 (7,750)	---
[95 %-KI] ¹	[-12,98; 14,47]	[-11,47; 19,81]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,4568	0,2969	---
Hedges' g [95 %-KI]	0,10 [-0,55; 0,76]	0,59 [-0,15; 1,33]	---

¹ Die Analyse basierte auf einer ANCOVA mit Baseline-Wert als Kovariate und den Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten

ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

In allen Behandlungsgruppen wurde eine Verbesserung des Gesamtscores von Baseline zu Woche 24 in der Lebensqualität der Familie beobachtet. Die mittleren Veränderungen waren bei mit Odevixibat behandelten Patienten größer als bei Patienten, die Placebo erhielten, mit mittleren Veränderungen zu Woche 24 von 10,78 für Odevixibat 40 µg/kg/Tag, 20,03 für Odevixibat 120 µg/kg/Tag und 5,64 für Placebo. Auf Ebene der Mittelwertdifferenz und des Hedges' g zeigte sich kein statistisch signifikanter relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-80).

Körperliche Funktion

Tabelle 4-81: Analyse der Änderung der körperlichen Funktion des PedsQL Family Impact Module von Baseline zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Baseline			
n (%)	23 (100,0)	16 (84,2)	19 (95,0)
MW (SD)	42,57 (21,318)	41,41 (19,213)	48,66 (16,737)
Median (Min.; Max.)	45,83 (4,2; 100)	39,58 (20,8; 100)	45,83 (8,3; 75)
Woche 24			
n (%)	19 (82,6)	15 (78,9)	17 (85,0)
MW (SD)	57,02 (24,808)	63,33 (21,833)	54,41 (27,302)
Median (Min.; Max.)	54,17 (16,7; 100)	62,50 (16,7; 100)	54,17 (0; 100)
Änderungen gegenüber Baseline zu Woche 24			
n (%)	19 (82,6)	13 (68,4)	17 (85,0)
MW (SD)	15,13 (35,606)	24,36 (23,438)	8,09 (22,844)
Median (Min.; Max.)	8,33 (-70,8; 95,8)	20,83 (-4,2; 62,5)	8,33 (-33,3; 50)
LS Mean (SE) ¹	28,12 (8,138)	31,92 (8,141)	25,69 (7,942)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	2,43 (7,980) [-13,68; 18,53]	6,23 (8,854) [-11,64; 24,10]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,3812	0,2429	---
Hedges' g [95 %-KI]	0,30 [-0,36; 0,96]	0,78 [0,03; 1,52]	---

¹ Die Analyse basierte auf einer ANCOVA mit Baseline-Wert als Kovariate und den Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten
 ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler)
 Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]

In allen Behandlungsarmen wurde eine Verbesserung der körperlichen Funktion zu Woche 24 berichtet mit einer größeren mittleren Änderung bei mit Odevixibat behandelten Patienten (Odevixibat 40 µg/kg/Tag: 15,13; Odevixibat 120 µg/kg/Tag: 24,36; Placebo: 8,09). Auf Ebene der Mittelwertdifferenz und des Hedges' g zeigte sich kein statistisch signifikanter relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-81).

Emotionale Funktion

Tabelle 4-82: Analyse der Änderung der emotionalen Funktion des PedsQL Family Impact Module von Baseline zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
Baseline			
n (%)	23 (100,0)	16 (84,2)	19 (95,0)
MW (SD)	46,30 (24,225)	41,25 (14,888)	46,32 (25,758)
Median (Min.; Max.)	45,00 (5; 100)	40,00 (20; 70)	45,00 (10; 100)
Woche 24			
n (%)	19 (82,6)	15 (78,9)	17 (85,0)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
MW (SD)	55,79 (24,510)	63,00 (22,975)	55,29 (26,837)
Median (Min.; Max.)	50,00 (20; 100)	60,00 (25; 100)	50,00 (25; 100)
Änderungen gegenüber Baseline zu Woche 24			
n (%)	19 (82,6)	13 (68,4)	17 (85,0)
MW (SD)	8,42 (33,419)	20,77 (21,001)	7,94 (27,898)
Median (Min.; Max.)	10,00 (-45; 95)	20,00 (-15; 60)	5,00 (-30; 80)
LS Mean (SE) ¹	26,09 (8,316)	28,09 (7,887)	25,84 (8,051)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	0,24 (7,685) [-15,27; 15,75]	2,25 (8,597) [-15,10; 19,60]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,4875	0,3975	---
Hedges' g [95 %-KI]	0,03 [-0,62; 0,68]	0,28 [-0,44; 1,01]	---
¹ Die Analyse basierte auf einer ANCOVA mit Baseline-Wert als Kovariate und den Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

In allen Behandlungsarmen wurde eine Verbesserung der emotionalen Funktion zu Woche 24 berichtet mit einer größeren mittleren Änderung bei mit Odevixibat behandelten Patienten (Odevixibat 40 µg/kg/Tag: 8,42; Odevixibat 120 µg/kg/Tag: 20,77; Placebo: 7,94). Auf Ebene der Mittelwertdifferenz und des Hedges' g zeigte sich kein statistisch signifikanter relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-82).

Soziale Funktion

Tabelle 4-83: Analyse der Änderung der sozialen Funktion des PedsQL Family Impact Module von Baseline zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Baseline			
n (%)	23 (100,0)	16 (84,2)	19 (95,0)
MW (SD)	53,26 (30,553)	44,14 (19,158)	60,20 (26,859)
Median (Min.; Max.)	50,00 (6,3; 100)	43,75 (18,8; 75)	56,25 (0; 100)
Woche 24			
n (%)	19 (82,6)	15 (78,9)	17 (85,0)
MW (SD)	61,84 (27,787)	64,58 (29,473)	64,71 (28,975)
Median (Min.; Max.)	56,25 (18,8; 100)	62,50 (6,3; 100)	62,59 (6,3; 100)
Änderungen gegenüber Baseline zu Woche 24			
n (%)	19 (82,6)	13 (68,4)	17 (85,0)
MW (SD)	10,86 (39,629)	17,31 (22,844)	8,46 (27,238)
Median (Min.; Max.)	12,50 (-62,5; 81,3)	18,75 (-12,5; 62,5)	0,00 (-43,8; 68,8)
LS Mean (SE) ¹	24,22 (8,638)	22,73 (8,475)	27,15 (8,551)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-2,93 (8,330) [-19,74; 13,88]	-4,42 (9,349) [-23,29; 14,45]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,6365	0,6806	---
Hedges' g [95 %-KI]	-0,34 [-1,00; 0,32]	-0,52 [-1,25; 0,22]	---
¹ Die Analyse basierte auf einer ANCOVA mit Baseline-Wert als Kovariate und den Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

In allen Behandlungsarmen wurde eine Verbesserung der sozialen Funktion zu Woche 24 berichtet mit einer größeren mittleren Änderung bei mit Odevixibat behandelten Patienten (Odevixibat 40 µg/kg/Tag: 10,76; Odevixibat 120 µg/kg/Tag: 17,31; Placebo: 8,46). Auf Ebene der Mittelwertdifferenz und des Hedges' g zeigte sich kein statistisch signifikanter relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-83).

Kognitive Funktion

Tabelle 4-84: Analyse der Änderung der kognitiven Funktion des PedsQL Family Impact Module von Baseline zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
Baseline			
n (%)	23 (100,0)	16 (84,2)	19 (95,0)
MW (SD)	51,52 (24,608)	45,94 (14,631)	62,37 (21,172)
Median (Min.; Max.)	50,00 (5; 100)	47,50 (25; 65)	65,00 (30; 100)
Woche 24			
n (%)	19 (82,6)	15 (78,9)	17 (85,0)
MW (SD)	66,26 (21,179)	67,67 (24,192)	62,65 (24,181)
Median (Min.; Max.)	60,00 (35; 100)	60,00 (30; 100)	65,00 (25; 95)
Änderungen gegenüber Baseline zu Woche 24			
n (%)	19 (82,6)	13 (68,4)	17 (85,0)
MW (SD)	13,16 (30,332)	21,15 (22,836)	3,24 (19,760)
Median (Min.; Max.)	5,00 (-40; 85)	15,00 (-20; 55)	0,00 (-25; 65)
LS Mean (SE) ¹	20,14 (7,887)	22,09 (7,811)	16,01 (8,030)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	4,13 (7,805) [-11,62; 19,88]	6,08 (8,938) [-11,95; 24,12]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,2998	0,2499	---
Hedges' g [95 %-KI]	0,52 [-0,15; 1,18]	0,77 [0,02; 1,51]	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
¹ Die Analyse basierte auf einer ANCOVA mit Baseline-Wert als Kovariate und den Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

In allen Behandlungsarmen wurde eine Verbesserung der kognitiven Funktion zu Woche 24 berichtet mit einer größeren mittleren Änderung bei mit Odevixibat behandelten Patienten (Odevixibat 40 µg/kg/Tag: 13,16; Odevixibat 120 µg/kg/Tag: 21,15; Placebo: 3,24). Auf Ebene der Mittelwertdifferenz und des Hedges' g zeigte sich kein statistisch signifikanter relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-84).

Kommunikation

Tabelle 4-85: Analyse der Änderung der Kommunikation des PedsQL Family Impact Module von Baseline zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Baseline			
n (%)	23 (100,0)	16 (84,2)	19 (95,0)
MW (SD)	54,35 (27,394)	53,13 (27,365)	62,72 (29,706)
Median (Min.; Max.)	50,00 (8,3; 100)	54,17 (0; 100)	66,67 (8,3; 100)
Woche 24			
n (%)	19 (82,6)	15 (78,9)	17 (85,0)
MW (SD)	57,02 (24,258)	68,89 (21,928)	59,80 (22,866)
Median (Min.; Max.)	58,33 (16,7; 100)	66,67 (25; 100)	58,33 (16,7; 100)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Änderungen gegenüber Baseline zu Woche 24			
n (%)	19 (82,6)	13 (68,4)	17 (85,0)
MW (SD)	1,32 (36,458)	18,59 (33,533)	-4,41 (22,653)
Median (Min.; Max.)	0,00 (-50; 91,7)	16,67 (-25; 75)	0,00 (-58,3; 33,3)
LS Mean (SE) ¹	6,81 (7,820)	17,17 (7,710)	9,60 (7,824)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-2,79 (7,630) [-18,19; 12,61]	7,57 (8,551) [-9,69; 24,83]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,6417	0,1906	---
Hedges' g [95 %-KI]	-0,36 [-1,02; 0,30]	0,97 [0,21; 1,74]	---
¹ Die Analyse basierte auf einer ANCOVA mit Baseline-Wert als Kovariate und den Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Für die Kommunikation zeigte sich eine Verbesserung zu Woche 24 in beiden Odevixibat-Gruppen, wobei diese bei der Dosierung von 120 µg Odevixibat/kg/Tag deutlicher ausgeprägt war (Odevixibat 40 µg/kg/Tag: 1,32; Odevixibat 120 µg/kg/Tag: 18,59; Placebo: -4,41). Auf Ebene der Mittelwertdifferenz und des Hedges' g zeigte sich kein statistisch signifikanter relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-85).

Sorgen

Tabelle 4-86: Analyse der Änderung der Sorgen des PedsQL Family Impact Module von Baseline zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
Baseline			
n (%)	23 (100,0)	16 (84,2)	19 (95,0)
MW (SD)	36,30 (22,473)	34,06 (17,628)	38,95 (24,921)
Median (Min.; Max.)	30,00 (0; 90)	35,00 (0; 70)	35,00 (0; 80)
Woche 24			
n (%)	19 (82,6)	15 (78,9)	17 (85,0)
MW (SD)	47,89 (23,173)	52,00 (22,265)	48,24 (23,713)
Median (Min.; Max.)	45,00 (10; 100)	55,00 (15; 90)	45,00 (0; 85)
Änderungen gegenüber Baseline zu Woche 24			
n (%)	19 (82,6)	13 (68,4)	17 (85,0)
MW (SD)	10,26 (32,934)	16,54 (19,190)	7,94 (20,846)
Median (Min.; Max.)	5,00 (-40; 75)	20,00 (-10; 45)	10,00 (-30; 55)
LS Mean (SE) ¹	13,21 (8,042)	17,34 (7,851)	13,81 (7,930)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-0,60 (7,620) [-15,98; 14,77]	3,53 (8,426) [-13,48; 20,53]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,5313	0,3389	---
Hedges' g [95 %-KI]	-0,08 [-0,73; 0,58]	0,45 [-0,28; 1,18]	---
¹ Die Analyse basierte auf einer ANCOVA mit Baseline-Wert als Kovariate und den Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

In allen Behandlungsarmen ist eine Verbesserung der Sorgen zu Woche 24 berichtet worden mit einer größeren mittleren Zunahme bei den mit Odevixibat behandelten Patienten (Odevixibat 40 µg/kg/Tag: 10,26; Odevixibat 120 µg/kg/Tag: 16,54; Placebo: 7,94). Auf Ebene der Mittelwertdifferenz und des Hedges' g zeigte sich kein statistisch signifikanter relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-86).

Tägliche Aktivitäten

Tabelle 4-87: Analyse der Änderung der täglichen Aktivitäten des PedsQL Family Impact Module von Baseline zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
Baseline			
n (%)	23 (100,0)	16 (84,2)	19 (95,0)
MW (SD)	31,88 (23,657)	34,38 (18,478)	40,79 (29,514)
Median (Min.; Max.)	33,33 (0; 100)	37,50 (0; 66,7)	41,67 (0; 91,7)
Woche 24			
n (%)	19 (82,6)	15 (78,9)	17 (85,0)
MW (SD)	50,88 (26,483)	54,44 (31,318)	47,06 (31,587)
Median (Min.; Max.)	50,00 (0; 100)	66,67 (0; 100)	41,67 (0; 100)
Änderungen gegenüber Baseline zu Woche 24			
n (%)	19 (82,6)	13 (68,4)	17 (85,0)
MW (SD)	20,61 (30,602)	21,79 (35,443)	9,31 (27,145)
Median (Min.; Max.)	8,33 (-8,3; 91,7)	16,67 (-33,3; 91,7)	0,00 (-33,3; 66,7)
LS Mean (SE) ¹	20,20 (10,072)	22,97 (10,016)	15,78 (10,220)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	4,41 (9,750) [-15,26; 24,09]	7,18 (10,663) [-14,33; 28,70]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,3265	0,2521	---
Hedges' g [95 %-KI]	0,44 [-0,23; 1,10]	0,71 [-0,04; 1,45]	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
¹ Die Analyse basierte auf einer ANCOVA mit Baseline-Wert als Kovariate und den Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

In allen Behandlungsarmen ist eine Verbesserung der täglichen Aktivitäten zu Woche 24 berichtet worden mit der größeren mittleren Zunahme bei den mit Odevixibat behandelten Patienten (Odevixibat 40 µg/kg/Tag: 20,61; Odevixibat 120 µg/kg/Tag: 21,79; Placebo: 9,31). Auf Ebene der Mittelwertdifferenz und des Hedges' g zeigte sich kein statistisch signifikanter relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-87).

Familienverhältnis

Tabelle 4-88: Analyse der Änderung des Familienverhältnisses des PedsQL Family Impact Module von Baseline zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Baseline			
n (%)	23 (100,0)	16 (84,2)	19 (95,0)
MW (SD)	64,13 (26,356)	53,44 (21,112)	67,63 (19,816)
Median (Min.; Max.)	70,00 (25; 100)	50,00 (5; 95)	65,00 (30; 95)
Woche 24			
n (%)	19 (82,6)	15 (78,9)	17 (85,0)
MW (SD)	68,68 (25,919)	72,67 (21,701)	66,47 (28,216)
Median (Min.; Max.)	75,00 (25; 100)	65,00 (40; 100)	75,00 (0; 100)
Änderungen gegenüber Baseline zu Woche 24			
n (%)	19 (82,6)	13 (68,4)	17 (85,0)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
MW (SD)	5,79 (28,05)	18,46 (24,357)	2,06 (21,655)
Median (Min.; Max.)	5,00 (-50; 70)	10,00 (-10; 80)	5,00 (-60; 40)
LS Mean (SE) ¹	10,90 (7,817)	18,16 (7,705)	9,33 (7,645)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	1,56 (7,538) [-13,65; 16,78]	8,83 (8,452) [-8,23; 25,89]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,4183	0,1511	---
Hedges' g [95 %-KI]	0,20 [-0,4; 0,86]	1,15 [0,37; 1,93]	---

¹ Die Analyse basierte auf einer ANCOVA mit Baseline-Wert als Kovariate und den Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten

ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler)

Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]

Für das Familienverhältnis zeigte sich in allen Behandlungsgruppen eine Verbesserung zu Woche 24 (Odevixibat 40 µg/kg/Tag: 5,79; Odevixibat 120 µg/kg/Tag: 18,46; Placebo-Gruppe: 2,06). Die Mittelwertdifferenz für den Vergleich Odevixibat 40 µg/kg/Tag vs. Placebo lag bei 1,56 (95 %-KI: [-13,65; 16,78]; p = 0,4183) mit einem Hedges' g von 0,20 (95 %-KI: [-0,4; 0,86]). Für den Vergleich Odevixibat 120 µg/kg/Tag vs. Placebo lag die Mittelwertdifferenz bei 8,83 (95 %-KI: [-8,23; 25,89]; p = 0,1511). Mit einem vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs liegenden Hedges' g von 1,15 (95 %-KI: [0,37; 1,93]) ist dieser Unterschied relevant (Tabelle 4-88).

Die deskriptiven Auswertungen zur Änderung der Punktzahl des Gesamtscores und der Domänenscores des PedsQL Family Impact Module von Baseline zu Woche 24 sind im Anhang 4-G dargestellt (von Tabelle 4-158 bis Tabelle 4-177).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur ein RCT sowie eine offene einarmige Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Odevixibat vorliegen, wird keine Meta-Analyse durchgeführt. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.4 Sicherheit – RCT

Tabelle 4-89: Operationalisierung von „Sicherheit“

Studie	Operationalisierung
PEDFIC 1	Ein UE ist definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einem eingeschlossenen Patienten, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation besteht. Ein UE kann daher jedes klinisch signifikante ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen, Symptom oder jede Krankheit sein, die auftrat, sobald ein Patient in die Studie aufgenommen wurde und bis der Patient aus der Studie ausschied, unabhängig davon, ob das unerwünschte Ereignis mit der Studienmedikation zusammenhängt oder nicht. Therapiebedingte UE (TEAE) sind definiert als jedes UE, das nach der Randomisierung (Tag 0) auftritt. Alle UE, die im Screening-Zeitraum auftreten, d. h. nach Studieneinschluss und vor der Randomisierung, werden im eCRF als nicht behandlungsbedingte Nebenwirkungen erhoben. Jede UE, das eines der folgenden sechs Kriterien erfüllte, wurde als SUE angesehen: • Das UE führte zum Tod. • Das UE war akut lebensbedrohlich (mit unmittelbarem Todesrisiko durch die Reaktion beim Auftreten). • Das UE führte zu einer anhaltenden oder signifikanten Behinderung (erhebliche Störung der Fähigkeit einer Person, normale Lebensfunktionen auszuführen). • Das UE erforderte oder verlängerte einen Krankenhausaufenthalt. • Das UE führte zu einer angeborenen Anomalie/einem Geburtsfehler. • Das UE war ein wichtiges medizinisches Ereignis. Die Prüfarzte meldeten auch Leberdekompressionsereignisse, definiert als: • INR-Erhöhung > 1,5, die auf die Verabreichung von Vitamin K nicht ansprach • Übergang zu einer dekompensierten Zirrhose bei einem Patienten mit portaler Hypertonie und Zirrhose mit den folgenden Anzeichen: ➢ Vorhandensein von Aszites ➢ Hepatorenales Syndrom ➢ Portopulmonale Hypertonie ➢ Hepatopulmonales Syndrom ➢ Varizenblutung ➢ Hepatische Enzephalopathie <u>Erhebung:</u> Alle UE werden anhand MedDRA Version 23.0 kodiert und nach Systemorganklasse SOC und PT zusammengefasst. Es lag in der Verantwortung des Prüfarztes zu beurteilen, ob ein Ereignis eine klinisch signifikante Verschlechterung gegenüber Baseline darstellt und somit als UE gilt. Für alle UE waren Intensität, Schwere und Kausalität der Studienmedikation für jedes UE zu bewerten und im eCRF zu dokumentieren. Zusätzlich beurteilten die Prüfarzte, ob ein gemeldetes UE leberbezogen war oder nicht. Der Prüfarzt beurteilte die Intensität der UE anhand der folgenden Definitionen: • Mild (wahrnehmbare Anzeichen oder Symptomen, aber leicht verträglich) • Moderat (Beschwerden, die ausreichen, um normale Aktivitäten zu stören) • Schwer (handlungsunfähig; Unfähigkeit, normale Aktivitäten auszuführen) <u>Analyse:</u> Die Analyse der UE erfolgte in der Sicherheitspopulation. Alle statistischen Analysen wurden mit SAS® Version 9.4 oder höher durchgeführt. Folgende Endpunkte wurden ausgewertet: • Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE sowie auf Ebene von SOC und PT die Anzahl der Patienten für alle UE mit einer Häufigkeit von ≥ 10 % • Anzahl der Patienten mit ≥ 1 SUE sowie auf Ebene von SOC und PT die Anzahl der Patienten für alle SUE mit einer Häufigkeit von ≥ 5 %

Studie	Operationalisierung
	- Anzahl der Patienten mit ≥ 1 milden bzw. moderaten UE sowie auf Ebene von SOC und PT die Anzahl der Patienten für alle milden bzw. moderaten UE mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$ - Anzahl der Patienten mit ≥ 1 schweren UE sowie auf Ebene von SOC und PT die Anzahl der Patienten für alle schweren UE mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ - Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE aus der SMQ „Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber“ - Anzahl der Patienten mit Studienabbruch bzw. Therapieunterbrechung aufgrund eines UE Berechnet wurden RD, OR und RR mit den dazugehörigen 95 %-KI. Es wurden außerdem die p-Werte zum OR bzw. RR berechnet (dichotome Analyse). eCRF: electronic Case Report Form (elektronischer Fallberichtsbogen); INR: International Normalized Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SAS®: Statistical Analysis System; SMQ: Standardized MedDRA Query; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event (therapiebedingtes unerwünschtes Ereignis); UE: unerwünschtes Ereignis

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PEDFIC 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das gesamte Studienpersonal und die Patienten waren in der Studie PEDFIC 1 verblindet (doppelblindes Studiendesign). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Für den Endpunkt „Sicherheit“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-91: Zusammenfassung der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Patienten mit UE			
n (%) [95 %-KI] ¹	19 (82,6) [61,22; 95,05]	16 (84,2) [60,42; 96,62]	17 (85,0) [62,11; 96,79]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2, 3}	-0,024 [-0,2592; 0,2239]	-0,008 [-0,2625; 0,2574]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,84 [0,108; 5,780]	0,94 [0,110; 8,110]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,4161	0,4728	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,97 [0,747; 1,264]	0,99 [0,758; 1,295]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,4157	0,4728	---
Patienten mit im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehenden UE			
n (%) [95 %-KI] ¹	7 (30,4) [13,21; 37,89]	7 (36,8) [16,29; 61,64]	3 (15,0) [3,21; 37,89]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2, 3}	0,090 [-0,1497; 0,3292]	0,157 [-0,0990; 0,4121]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	2,48 [0,454; 17,097]	3,31 [0,582; 23,176]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,8840	0,9408	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	2,03 [0,604; 6,821]	2,46 [0,741; 8,138]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,8736	0,9292	---
Patienten mit SUE			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	3 (15,8) [3,38; 39,58]	5 (25,0) [8,66; 49,10]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2, 3}	-0,240 [-0,4398; -0,0406]	-0,051 [-0,2963; 0,1939]	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [0,000; 0,625]	0,56 [0,075; 3,544]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,0054	0,2382	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	0,63 [0,175; 2,286]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	0,2419	---
Patienten mit im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehenden SUE			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	0 [0,00; 17,65]	0 [0,00; 16,84]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2, 3}	0,00 [Nb; Nb]	0,00 [Nb; Nb]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [Nb; Nb]	0,00 [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	Nb	Nb	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	0,00 [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---
Patienten mit UE, die zum Studienabbruch führten			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	1 (5,3) [0,13; 26,03]	0 [0,00; 16,84]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2, 3}	0,00 [Nb; Nb]	0,067 [-0,1168; 0,2498]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [Nb; Nb]	0,00 [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	Nb	0,8507	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	0,00 [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Patienten mit UE, die zum Tod führten			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	0 [0,00; 17,65]	0 [0,00; 16,84]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	0,00 [Nb; Nb]	0,00 [Nb; Nb]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [Nb; Nb]	0,00 [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	Nb	Nb	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	0,00 [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---
Patienten mit leberbezogenen UE			
n (%) [95 %-KI] ¹	5 (21,7) [7,46; 43,70]	6 (31,6) [12,58; 56,55]	4 (20,0) [5,73; 43,66]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	0,007 [-0,2328; 0,2474]	0,095 [-0,1651; 0,3550]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	1,11 [0,199; 6,624]	1,85 [0,344; 10,768]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,5556	0,7961	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	1,09 [0,337; 3,503]	1,58 [0,526; 4,736]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,5555	0,7925	---
Patienten mit UE, die mit einer Leberdekomensation assoziiert sind			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	0 [0,00; 17,65]	0 [0,00; 16,84]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	0,00 [Nb; Nb]	0,00 [Nb; Nb]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [Nb; Nb]	0,00 [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	Nb	Nb	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	0,00 [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---
Patienten mit Ereignissen der SMQ „Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber“			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 0,00]	0 [0,00; 0,00]	0 [0,00; 0,00]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	0,00 [Nb; Nb]	0,00 [Nb; Nb]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [Nb; Nb]	0,00 [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	Nb	Nb	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	0,00 [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---
Patienten mit Therapieunterbrechung aufgrund eines UE			
n (%) [95 %-KI] ¹	3 (13,0) [2,78; 33,59]	6 (31,6) [12,58; 56,55]	1 (5,0) [0,13; 24,87]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	0,064 [-0,1376; 0,2647]	0,241 [0,0166; 0,4653]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	2,85 [0,203; 157,350]	8,77 [0,856; 424,052]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,8175	0,9847	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	2,61 [0,294; 23,133]	6,32 [0,836; 47,694]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,8054	0,9630	---
Gesamtmortalität			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	0 [0,00; 17,65]	0 [0,00; 16,84]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	0,00 [Nb; Nb]	0,00 [Nb; Nb]	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [Nb; Nb]	0,00 [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	Nb	Nb	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	0,00 [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---

¹ Das exakte Clopper-Pearson-KI wird für den Anteil der Patienten mit Ereignis angegeben.

² Miettinen-Nurminen-Score KI für RD mit Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren

³ Die Pooling-Strategie wird für die verschiedenen Ebenen der Stratifizierungsfaktoren wie im SAP angegeben für jeden Vergleich der Behandlungsgruppen verwendet.

⁴ Das exakte KI wird basierend auf Vollset, Hirji und Elashoff (1991) [28] angegeben, ohne Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren.

⁵ Basierend auf dem Chi-Quadrat-Test ohne Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren

⁶ Das KI wird basierend auf Greenland und Robins (1985) [29] berichtet ohne Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren. Der p-Wert wird aus dem 95 %-KI berechnet.

Hinweis: Für OR und RR bedeutet ein Wert < 1 einen Vorteil für Odevixibat, ein Wert > 1 einen Vorteil für Placebo.

KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; Nb: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SAP: statistischer Analyseplan; SMQ: Standardized MedDRA Query; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [13]

Tabelle 4-92: Zusammenfassung der milden, moderaten und schweren UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Patienten mit ≥ 1 milden UE			
n (%) [95 %-KI] ¹	11 (47,8) [26,82; 69,41]	8 (42,1) [20,25; 66,50]	6 (30,0) [11,89; 54,28]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	0,121 [-0,1335; 0,3758]	0,080 [-0,1878; 0,3480]	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	2,14 [0,518; 9,235]	1,70 [0,376; 7,854]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,8835	0,7846	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	1,59 [0,721; 3,527]	1,40 [0,599; 3,291]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,8752	0,7822	---
Patienten mit ≥ 1 moderaten UE			
n (%) [95 %-KI] ¹	7 (30,4) [13,21; 52,92]	6 (31,6) [12,58; 56,55]	9 (45,0) [23,06; 68,47]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	-0,106 [-0,3535; 0,1412]	-0,100 [-0,3541; 0,1541]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,53 [0,127; 2,215]	0,56 [0,123; 2,494]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,1622	0,1946	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,68 [0,308; 1,483]	0,70 [0,309; 1,594]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,1645	0,1987	---
Patienten mit ≥ 1 schweren UE			
n (%) [95 %-KI] ¹	1 (4,3) [0,11; 21,95]	2 (10,5) [1,30; 33,14]	2 (10,0) [1,23; 31,70]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	-0,099 [-0,3037; 0,1058]	-0,005 [-0,2403; 0,2302]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,41 [0,007; 8,630]	1,06 [0,069; 16,124]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,2340	0,5216	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,43 [0,043; 4,444]	1,05 [0,164; 6,739]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,2412	0,5216	---
¹ Das exakte Clopper-Pearson-KI wird für den Anteil der Patienten mit Ereignis angegeben. ² Miettinen-Nurminen-Score KI für RD mit Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren ³ Die Pooling-Strategie wird für die verschiedenen Ebenen der Stratifizierungsfaktoren wie im SAP angegeben für jeden Vergleich der Behandlungsgruppen verwendet.			

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
⁴ Das exakte KI wird basierend auf Vollset, Hirji und Elashoff (1991) [28] angegeben, ohne Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren. ⁵ Basierend auf dem Chi-Quadrat-Test ohne Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren ⁶ Das KI wird basierend auf Greenland und Robins (1985) [29] berichtet ohne Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren. Der p-Wert wird aus dem 95 %-KI berechnet. Hinweis: Für OR und RR bedeutet ein Wert < 1 einen Vorteil für Odevixibat, ein Wert > 1 einen Vorteil für Placebo. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SAP: statistischer Analyseplan; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [13]			

Für den Anteil der Patienten mit jeglichen UE unabhängig vom Schweregrad wurde kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko unter der Behandlung mit Odevixibat im Vergleich zur Behandlung mit Placebo beobachtet (Tabelle 4-91). Insgesamt erlebten 35 (83 %) der 42 Patienten, die Odevixibat erhielten, mindestens ein UE ebenso wie 17 (85 %) der 20 Patienten, die Placebo erhielten. Die Gesamtinzidenz von UE war in den Behandlungsgruppen mit Odevixibat 40 bzw. 120 µg/kg/Tag vergleichbar (83 % bzw. 84 %). Das relative Risiko unter Odevixibat 40 µg/kg/Tag betrug 0,97 (95 %-KI: [0,747; 1,264]; p = 0,4157) bzw. 0,99 (95 %-KI: [0,758; 1,295]; p = 0,4728) unter Odevixibat 120 µg/kg/Tag und war nicht statistisch signifikant.

Die Inzidenz von mit im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehenden UE war in den Odevixibat-Gruppen höher, jedoch ohne statistische Signifikanz zu erreichen (40 µg/kg/Tag: 30,4 %; 120 µg/kg/Tag: 36,8 %; Placebo: 15 %) (Tabelle 4-91). Das relative Risiko unter Odevixibat 40 µg/kg/Tag betrug 2,03 (95 %-KI: [0,604; 6,821]; p = 0,8736) bzw. 2,46 (95 %-KI: [0,741; 8,138]; p = 0,9292) unter Odevixibat 120 µg/kg/Tag und war nicht statistisch signifikant.

Die meisten UE waren von milder bis moderater Intensität. Ereignisse von schwerer Intensität wurden bei 3 Patienten (7 %) berichtet, die Odevixibat erhielten, davon 1 Patient (4 %) in der Gruppe mit 40 µg Odevixibat/kg/Tag und 2 Patienten (11 %) in der Gruppe mit 120 µg Odevixibat/kg/Tag (Tabelle 4-92). Das relative Risiko der schweren UE unter Odevixibat 40 µg/kg/Tag betrug 0,43 (95 %-KI: [0,043; 4,444]; p = 0,2412) bzw. 1,05 (95 %-KI: [0,164; 6,739]; p = 0,5216) unter Odevixibat 120 µg/kg/Tag. Somit bestand kein statistisch signifikanter Unterschied für das Auftreten schwerer UE zwischen Odevixibat und Placebo.

Unter Odevixibat 40 µg/kg/Tag traten keine SUE auf. Unter Odevixibat 120 µg/kg/Tag wurde dies bei 3 Patienten (15,8 %) und unter Placebo bei 5 Patienten (25 %) berichtet. Somit war die Inzidenz von SUE unter Placebo höher als unter Odevixibat jeglicher Dosis. Für Odevixibat 40 µg/kg/Tag war das relative Risiko nicht berechenbar, da in dieser Behandlungsgruppe keine Ereignisse aufgetreten sind. Das relative Risiko betrug für Odevixibat 120 µg/kg/Tag 0,63 (95 %-KI: [0,175; 2,286]; $p = 0,2419$) und war nicht statistisch signifikant. Keines der SUE wurde als mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehend bewertet (Tabelle 4-91).

Behandlungsunterbrechungen aufgrund von UE wurden bei Patienten, die Odevixibat 120 µg/kg/Tag (31,6 %) erhielten, häufiger berichtet als bei Patienten, die Odevixibat 40 µg/kg/Tag (13 %) oder Placebo (5 %) erhielten. Das relative Risiko unter Odevixibat 40 µg/kg/Tag betrug 2,61 (95 %-KI: [0,294; 23,133]; $p = 0,8054$) bzw. 6,32 (95 %-KI: [0,836; 47,694]; $p = 0,9630$) unter Odevixibat 120 µg/kg/Tag. Bei beiden Dosierungen bestand kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für eine Behandlungsunterbrechung aufgrund eines UE im Vergleich zu Placebo. Ein Patient in der Odevixibat-Gruppe 120 µg/kg/Tag brach die Behandlung aufgrund von Diarrhö ab. In der Studie PEDFIC 1 traten keine Todesfälle auf (Tabelle 4-91).

Insgesamt erlebten 11 (Odevixibat 40 µg/kg/Tag: 21,7 %; Odevixibat 120 µg/kg/Tag: 31,6 %) der 42 Patienten, die Odevixibat erhielten, mindestens ein leberbezogenes UE, ebenso wie 4 (20,0 %) der 20 Patienten, die Placebo erhielten (Tabelle 4-91). Das relative Risiko unter Odevixibat 40 µg/kg/Tag betrug 1,09 (95 %-KI: [0,337; 3,503]; $p = 0,5555$) bzw. 1,58 (95 %-KI: [0,526; 4,736]; $p = 0,7925$) unter Odevixibat 120 µg/kg/Tag. Es bestand kein statistisch signifikantes Risiko für das Auftreten leberbezogener UE unter Odevixibat. Es wurden bei keinem der 62 Patienten Leberdekompressionsereignisse oder Ereignisse der SMQ „Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber“ berichtet.

Tabelle 4-93: Patienten mit ≥ 1 UE nach SOC und PT, Auftreten bei ≥ 10 % der Patienten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Patienten mit UE			
n (%) [95 %-KI] ¹	19 (82,6) [61,22; 95,05]	16 (84,2) [60,42; 96,62]	17 (85,0) [62,11; 96,79]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2, 3}	-0,018 [-0,2553; 0,2203]	-0,010 [-0,2581; 0,2375]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,84 [0,108; 5,780]	0,94 [0,110; 8,110]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,4161	0,4728	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,97 [0,747; 1,264]	0,99 [0,758; 1,295]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,4157	0,4728	---
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
n (%) [95 %-KI] ¹	11 (47,8) [26,82; 69,41]	11 (57,9) [33,50; 79,75]	12 (60,0) [36,05; 80,88]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	-0,086 [-0,3397; 0,1675]	-0,020 [-0,3195; 0,2798]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,61 [0,153; 2,404]	0,92 [0,213; 3,947]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,2123	0,4469	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,80 [0,457; 1,391]	0,96 [0,571; 1,630]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,2124	0,4469	---
PT Infektion der oberen Atemwege			
n (%) [95 %-KI] ¹	3 (13,0) [2,78; 33,59]	5 (26,3) [9,15; 51,20]	3 (15,0) [3,21; 37,89]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	0,016 [-0,1855; 0,2173]	0,134 [-0,0885; 0,3563]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,85 [0,101; 7,234]	2,02 [0,320; 15,103]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,4267	0,8091	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,87 [0,197; 3,835]	1,75 [0,485; 6,350]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,4268	0,8041	---
PT Harnwegsinfektion			
n (%) [95 %-KI] ¹	1 (4,3) [0,11; 21,95]	1 (5,3) [0,13; 26,03]	3 (15,0) [3,21; 37,89]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	-0,148 [-0,3572; 0,0610]	-0,099 [-0,3219; 0,1238]	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,26 [0,005; 3,645]	0,31 [0,006; 4,489]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,1152	0,1582	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,29 [0,033; 2,570]	0,35 [0,040; 3,086]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,1330	0,1726	---
PT Nasopharyngitis			
n (%) [95 %-KI] ¹	1 (4,3) [0,11; 21,95]	2 (10,5) [1,30; 33,14]	1 (5,0) [0,13; 24,87]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2, 3}	-0,016 [-0,2022; 0,1707]	0,044 [-0,1817; 0,2699]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,86 [0,011; 71,320]	2,24 [0,105; 138,697]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,4597	0,7413	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,87 [0,058; 13,020]	2,11 [0,208; 21,356]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,4597	0,7356	---
PT Grippe			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	1 (5,3) [0,13; 26,03]	2 (10,0) [1,23; 31,70]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2, 3}	-0,125 [-0,3040; 0,0540]	-0,048 [-0,2618; 0,1659]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [0,000; 2,976]	0,50 [0,008; 10,594]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,0602	0,2895	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	0,53 [0,052; 5,339]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	0,2936	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
PT H1N1-Influenza			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	0 [0,00; 17,65]	2 (10,0) [1,23; 31,70]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	-0,108 [-0,3050; 0,0887]	-0,088 [-0,2977; 0,1213]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [0,000; 2,976]	0,00 [0,000; 3,616]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,0602	0,0785	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	0,00 [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---
PT Otitis media			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	2 (10,5) [1,30; 33,14]	0 [0,00; 16,84]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	Nb [Nb; Nb]	0,101 [-0,1084; 0,3113]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	Nb [Nb; Nb]	Nb [0,307; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	Nb	0,9318	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	Nb [Nb; Nb]	Nb [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
n (%) [95 %-KI] ¹	14 (60,9) [38,54; 80,29]	8 (42,1) [20,25; 66,50]	6 (30,0) [11,89; 54,28]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	0,235 [-0,0165; 0,4860]	0,103 [-0,1821; 0,3887]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	3,63 [0,869; 15,839]	1,70 [0,376; 7,854]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,9785	0,7846	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	2,03 [0,963; 4,275]	1,40 [0,599; 3,291]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,9686	0,7822	---
PT Diarrhö			
n (%) [95 %-KI] ¹	9 (39,1) [19,71; 61,46]	4 (21,1) [6,05; 45,57]	1 (5,0) [0,13; 24,87]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	0,292 [0,0719; 0,5128]	0,187 [-0,0376; 0,4122]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	12,21 [1,340; 562,816]	5,07 [0,424; 262,363]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,9959	0,9330	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	7,83 [1,084; 56,522]	4,21 [0,516; 34,364]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,9793	0,9102	---
PT Erbrechen			
n (%) [95 %-KI] ¹	4 (17,4) [4,95; 38,78]	3 (15,8) [3,38; 39,58]	0 [0,00; 16,84]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	0,119 [-0,0785; 0,3159]	0,130 [-0,0787; 0,3397]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	Nb [0,831; Nb]	Nb [0,642; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,9749	0,9678	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	Nb [Nb; Nb]	Nb [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---
PT Obstipation			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	0 [0,00; 17,65]	4 (20,0) [5,73; 43,66]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	-0,216 [-0,4243; -0,0077]	-0,197 [-0,4190; 0,0242]	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [0,000; 0,891]	0,00 [0,000; 1,086]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,0122	0,0198	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	0,00 [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
n (%) [95 %-KI] ¹	9 (39,1) [19,71; 61,46]	5 (26,3) [9,15; 51,20]	5 (25,0) [8,66; 49,10]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2, 3}	0,120 [-0,1354; 0,3755]	0,011 [-0,2425; 0,2637]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	1,93 [0,438; 9,127]	1,07 [0,198; 5,786]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,8380	0,5375	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	1,57 [0,627; 3,905]	1,05 [0,361; 3,065]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,8316	0,5375	---
PT Fieber			
n (%) [95 %-KI] ¹	7 (30,4) [13,21; 52,92]	5 (26,3) [9,15; 51,20]	5 (25,0) [8,66; 49,10]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2, 3}	0,050 [-0,2016; 0,3019]	0,011 [-0,2425; 0,2637]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	1,31 [0,282; 6,452]	1,07 [0,198; 5,786]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,6541	0,5375	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	1,22 [0,457; 3,240]	1,05 [0,361; 3,065]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,6532	0,5375	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
SOC Untersuchungen			
n (%) [95 %-KI] ¹	7 (30,4) [13,21; 52,92]	8 (42,1) [20,25; 66,50]	4 (20,0) [5,73; 43,66]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	0,097 [-0,1574; 0,3511]	0,146 [-0,1093; 0,4019]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	1,75 [0,353; 9,719]	2,91 [0,580; 16,241]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,7830	0,9325	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	1,52 [0,521; 4,447]	2,11 [0,757; 5,855]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,7786	0,9231	---
PT Alaninaminotransferase erhöht			
n (%) [95 %-KI] ¹	3 (13,0) [2,78; 33,59]	3 (15,8) [3,38; 39,58]	1 (5,0) [0,13; 24,87]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	0,078 [-0,1280; 0,2842]	0,102 [-0,1337; 0,3371]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	2,85 [0,203; 157,350]	3,56 [0,249; 196,668]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,8175	0,8665	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	2,61 [0,294; 23,133]	3,16 [0,359; 27,778]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,8054	0,8500	---
PT Bilirubin im Blut erhöht			
n (%) [95 %-KI] ¹	3 (13,0) [2,78; 33,59]	2 (10,5) [1,30; 33,14]	2 (10,0) [1,23; 31,70]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	0,002 [-0,2155; 0,2192]	0,008 [-0,2213; 0,2375]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	1,35 [0,137; 17,768]	1,06 [0,069; 16,124]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,6219	0,5216	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	1,30 [0,242; 7,040]	1,05 [0,164; 6,739]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,6213	0,5216	---
PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht			
n (%) [95 %-KI] ¹	1 (4,3) [0,11; 21,95]	2 (10,5) [1,30; 33,14]	1 (5,0) [0,13; 24,87]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	-0,016 [-0,2022; 0,1707]	0,062 [-0,1516; 0,2766]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,86 [0,011; 71,320]	2,24 [0,105; 138,697]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,4597	0,7413	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,87 [0,058; 13,020]	2,11 [0,208; 21,356]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,4597	0,7356	---
PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	1 (5,3) [0,13; 26,03]	2 (10,0) [1,23; 31,70]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	-0,108 [-0,3050; 0,0887]	-0,028 [-0,2542; 0,1974]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [0,000; 2,976]	0,50 [0,008; 10,594]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,0602	0,2895	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	Nb [Nb; Nb]	0,53 [0,052; 5,339]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	0,2936	---
PT Leukozytenzahl erhöht			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	0 [0,00; 17,65]	2 (10,0) [1,23; 31,70]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	-0,108 [-0,3050; 0,0887]	-0,088 [-0,2977; 0,1213]	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [0,000; 2,976]	0,00 [0,000; 3,616]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,0602	0,0785	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	0,00 [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
n (%) [95 %-KI] ¹	3 (13,0) [2,78; 33,59]	4 (21,1) [6,05; 45,57]	4 (20,0) [5,73; 43,66]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2, 3}	-0,076 [-0,3195; 0,1666]	0,041 [-0,2012; 0,2832]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,60 [0,077; 4,168]	1,07 [0,166; 6,852]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,2688	0,5324	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,65 [0,165; 2,571]	1,05 [0,306; 3,621]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,2707	0,5324	---
PT Husten			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	2 (10,5) [1,30; 33,14]	3 (15,0) [3,21; 37,89]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2, 3}	-0,164 [-0,3685; 0,0395]	0,004 [-0,2146; 0,2231]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [0,000; 1,426]	0,67 [0,050; 6,680]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,0271	0,3381	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	0,70 [0,131; 3,748]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	0,3393	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
n (%) [95 %-KI] ¹	3 (13,0) [2,78; 33,59]	2 (10,5) [1,30; 33,14]	6 (30,0) [11,89; 54,28]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	-0,153 [-0,3934; 0,0883]	-0,173 [-0,4196; 0,0740]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,35 [0,050; 2,027]	0,27 [0,024; 1,915]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,0864	0,0661	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,43 [0,125; 1,517]	0,35 [0,081; 1,529]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,0957	0,0816	---
PT Ausschlag			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	0 [0,00; 17,65]	3 (15,0) [3,21; 37,89]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	-0,141 [-0,3372; 0,0548]	-0,117 [-0,3262; 0,0916]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [0,000; 1,426]	0,00 [0,000; 1,737]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,0271	0,0394	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	0,00 [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
n (%) [95 %-KI] ¹	2 (8,7) [1,07; 28,04]	0 [0,00; 17,65]	5 (25,0) [8,66; 49,10]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	-0,138 [-0,3599; 0,0833]	-0,247 [-0,4711; -0,0231]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,29 [0,025; 2,097]	0,00 [0,000; 0,763]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,0743	0,0098	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,35 [0,076; 1,601]	0,00 [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,0875	Nb	---
PT Kratzer			
n (%) [95 %-KI] ¹	1 (4,3) [0,11; 21,95]	0 [0,00; 17,65]	2 (10,0) [1,23; 31,70]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	-0,070 [-0,2680; 0,1290]	-0,112 [-0,3043; 0,0806]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,41 [0,007; 8,630]	0,00 [0,000; 3,616]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,2340	0,0785	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,43 [0,043; 4,444]	0,00 [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,2412	Nb	---
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	3 (15,8) [3,38; 39,58]	3 (15,0) [3,21; 37,89]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	-0,164 [-0,3685; 0,0395]	-0,016 [-0,2561; 0,2242]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [0,000; 1,426]	1,06 [0,123; 9,130]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,0271	0,5272	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	1,05 [0,242; 4,587]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	0,5272	---
PT Vitamin D-Mangel			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	2 (10,5) [1,30; 33,14]	1 (5,0) [0,13; 24,87]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	-0,070 [-0,2392; 0,1001]	0,072 [-0,1406; 0,2848]	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [0,000; 16,522]	2,24 [0,105; 138,697]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,1389	0,7413	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	2,11 [0,208; 21,356]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	0,7356	---
SOC Psychiatrische Erkrankungen			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	1 (5,3) [0,13; 26,03]	3 (15,0) [3,21; 37,89]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2, 3}	-0,141 [-0,3372; 0,0548]	-0,083 [-0,2957; 0,1302]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [0,000; 1,426]	0,31 [0,006; 4,489]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,0271	0,1582	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	0,35 [0,040; 3,086]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	0,1726	---
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	2 (10,5) [1,30; 33,14]	1 (5,0) [0,13; 24,87]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2, 3}	-0,070 [-0,2392; 0,1001]	0,094 [-0,1231; 0,3115]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [0,000; 16,522]	2,24 [0,105; 138,697]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,1389	0,7413	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	2,11 [0,208; 21,356]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	0,7356	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
PT Splenomegalie			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	2 (10,5) [1,30; 33,14]	0 [0,00; 16,84]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	0,00 [Nb; Nb]	0,124 [-0,0686; 0,3173]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [Nb; Nb]	Nb [0,307; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	Nb	0,9318	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	0,00 [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	2 (10,5) [1,30; 33,14]	1 (5,0) [0,13; 24,87]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	-0,070 [-0,2392; 0,1001]	0,004 [-0,2050; 0,2128]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [0,000; 16,522]	2,24 [0,105; 138,697]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,1389	0,7413	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	2,11 [0,208; 21,356]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	0,7356	---
SOC Erkrankungen des Nervensystems			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	2 (10,5) [1,30; 33,14]	1 (5,0) [0,13; 24,87]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	-0,070 [-0,2392; 0,1001]	0,044 [-0,1817; 0,2699]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [0,000; 16,522]	2,24 [0,105; 138,697]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,1389	0,7413	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	2,11 [0,208; 21,356]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	0,7356	---

¹ Das exakte Clopper-Pearson-KI wird für den Anteil der Patienten mit Ereignis angegeben.

² Miettinen-Nurminen-Score KI für RD mit Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren

³ Die Pooling-Strategie wird für die verschiedenen Ebenen der Stratifizierungsfaktoren wie im SAP angegeben für jeden Vergleich der Behandlungsgruppen verwendet.

⁴ Das exakte KI wird basierend auf Vollset, Hirji und Elashoff (1991) [28] angegeben, ohne Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren.

⁵ Basierend auf dem Chi-Quadrat-Test ohne Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren

⁶ Das KI wird basierend auf Greenland und Robins (1985) [29] berichtet ohne Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren. Der p-Wert wird aus dem 95 %-KI berechnet.

Hinweis: Für OR und RR bedeutet ein Wert < 1 einen Vorteil für Odevixibat, ein Wert > 1 einen Vorteil für Placebo.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; Nb: nicht berechnet; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SAP: statistischer Analyseplan; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: unerwünschtes Ereignis

Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [13]

Die UE-Auswertungen nach SOC und PT zeigten, dass während der Studie am häufigsten UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ berichtet wurden. Insgesamt waren die am häufigsten berichteten PT bei Patienten, die Odevixibat erhielten, verglichen mit Patienten, die Placebo erhielten: „Diarrhö“ (Odevixibat 40 µg/kg/Tag: 39,1 %; Odevixibat 120 µg/kg/Tag: 21,1 % vs. Placebo: 5 %), „Fieber“ (Odevixibat 40 µg/kg/Tag: 30,4 %; Odevixibat 120 µg/kg/Tag: 26,3 % vs. Placebo: 25 %), „Infektion der oberen Atemwege“ (Odevixibat 40 µg/kg/Tag: 13 %; Odevixibat 120 µg/kg/Tag: 26,3 % vs. Placebo: 15 %), „Erbrechen“ (Odevixibat 40 µg/kg/Tag: 17,4 %; Odevixibat 120 µg/kg/Tag: 15,8 % vs. Placebo: 0 %), „Alaninaminotransferase erhöht“ (Odevixibat 40 µg/kg/Tag: 13,0 %; Odevixibat 120 µg/kg/Tag: 15,8 % vs. Placebo: 5 %) und „Bilirubin im Blut erhöht“ (Odevixibat 40 µg/kg/Tag: 13,0 %; Odevixibat 120 µg/kg/Tag: 10,5 % vs. Placebo: 10 %). Mit Ausnahme von „Diarrhö“, welche in der 40 µg/kg/Tag-Gruppe häufiger auftrat, und „Infektion der oberen Atemwege“, welche in der 120 µg/kg/Tag-Gruppe häufiger auftrat, war die Häufigkeit der häufig berichteten PTs in beiden Odevixibat-Gruppen vergleichbar. Keiner der beobachteten Unterschiede zeigte eine statistische Signifikanz (Tabelle 4-93).

Tabelle 4-94: Patienten mit ≥ 1 milden UE nach SOC und PT, Auftreten bei ≥ 10 % der Patienten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Patienten mit milden UE			
n (%) [95 %-KI] ¹	16 (69,6) [47,08; 86,79]	15 (78,9) [54,43; 93,95]	15 (75,0) [50,90; 91,34]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	-0,059 [-0,3204; 0,2024]	0,036 [-0,2349; 0,3061]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,76 [0,155; 3,542]	1,25 [0,218; 7,592]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,3459	0,6150	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,93 [0,641; 1,343]	1,05 [0,747; 1,484]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,3452	0,6151	---
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
n (%) [95 %-KI] ¹	8 (34,8) [16,38; 57,27]	9 (47,4) [24,45; 71,14]	7 (35,0) [15,39; 59,22]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	-0,014 [-0,2672; 0,2391]	0,106 [-0,1777; 0,3904]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,99 [0,236; 4,209]	1,67 [0,386; 7,343]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,4940	0,7837	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,99 [0,438; 2,253]	1,35 [0,631; 2,901]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,4940	0,7817	---
PT Infektion der oberen Atemwege			
n (%) [95 %-KI] ¹	2 (8,7) [1,07; 28,04]	5 (26,3) [9,15; 51,20]	3 (15,0) [3,21; 37,89]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	-0,072 [-0,2924; 0,1488]	0,134 [-0,0885; 0,3563]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,54 [0,041; 5,361]	2,02 [0,320; 15,103]	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
1-seitiger p-Wert ⁵	0,2600	0,8091	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,58 [0,107; 3,129]	1,75 [0,485; 6,350]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,2631	0,8041	---
PT Harnwegsinfektion			
n (%) [95 %-KI] ¹	1 (4,3) [0,11; 21,95]	1 (5,3) [0,13; 26,03]	3 (15,0) [3,21; 37,89]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2, 3}	-0,148 [-0,3572; 0,0610]	-0,099 [-0,3219; 0,1238]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,26 [0,005; 3,645]	0,31 [0,006; 4,489]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,1152	0,1582	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,29 [0,033; 2,570]	0,35 [0,040; 3,086]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,1330	0,1726	---
PT Nasopharyngitis			
n (%) [95 %-KI] ¹	1 (4,3) [0,11; 21,95]	2 (10,5) [1,30; 33,14]	1 (5,0) [0,13; 24,87]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2, 3}	-0,016 [-0,2022; 0,1707]	0,044 [-0,1817; 0,2699]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,86 [0,011; 71,320]	2,24 [0,105; 138,697]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,4597	0,7413	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,87 [0,058; 13,020]	2,11 [0,208; 21,356]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,4597	0,7356	---
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
n (%) [95 %-KI] ¹	13 (56,5) [34,49; 76,81]	4 (21,1) [6,05; 45,57]	5 (25,0) [8,66; 49,10]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2, 3}	0,238 [-0,0124; 0,4893]	-0,038 [-0,3070; 0,2313]	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	3,90 [0,902; 18,136]	0,80 [0,132; 4,586]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,9817	0,3850	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	2,26 [0,977; 5,234]	0,84 [0,265; 2,673]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,9716	0,3853	---
PT Diarrhö			
n (%) [95 %-KI] ¹	8 (34,8) [16,38; 57,27]	1 (5,3) [0,13; 26,03]	1 (5,0) [0,13; 24,87]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2, 3}	0,269 [0,0473; 0,4906]	0,039 [-0,1709; 0,2487]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	10,13 [1,093; 472,727]	1,06 [0,013; 87,164]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,9917	0,5149	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	6,96 [0,950; 50,922]	1,05 [0,071; 15,659]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,9719	0,5149	---
PT Erbrechen			
n (%) [95 %-KI] ¹	4 (17,4) [4,95; 38,78]	2 (10,5) [1,30; 33,14]	0 [0,00; 16,84]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2, 3}	0,119 [-0,0785; 0,3159]	0,101 [-0,1084; 0,3113]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	Nb [0,831; Nb]	Nb [0,307; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	Nb	Nb	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	Nb [Nb; Nb]	Nb [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
PT Obstipation			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	0 [0,00; 17,65]	4 (20,0) [5,73; 43,66]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	-0,216 [-0,4243; -0,0077]	-0,197 [-0,4190; 0,0242]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [0,000; 0,891]	0,00 [0,000; 1,086]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,0122	0,0198	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	0,00 [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
n (%) [95 %-KI] ¹	9 (39,1) [19,71; 61,46]	4 (21,1) [6,05; 45,57]	3 (15,0) [3,21; 37,89]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	0,193 [-0,0583; 0,4450]	0,044 [-0,2076; 0,2948]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	3,64 [0,702; 24,240]	1,51 [0,214; 11,911]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,9608	0,6888	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	2,61 [0,817; 8,331]	1,40 [0,361; 5,462]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,9472	0,6875	---
PT Fieber			
n (%) [95 %-KI] ¹	7 (30,4) [13,21; 52,92]	4 (21,1) [6,05; 45,57]	3 (15,0) [3,21; 37,89]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	0,121 [-0,1287; 0,3707]	0,044 [-0,2076; 0,2948]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	2,48 [0,454; 17,097]	1,51 [0,214; 11,911]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,8840	0,6888	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	2,03 [0,604; 6,821]	1,40 [0,361; 5,462]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,8736	0,6875	---
SOC Untersuchungen			
n (%) [95 %-KI] ¹	3 (13,0) [2,78; 33,59]	6 (31,6) [12,58; 56,55]	2 (10,0) [1,23; 31,70]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	0,028 [-0,1989; 0,2540]	0,142 [-0,1028; 0,3871]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	1,35 [0,137; 17,768]	4,15 [0,592; 46,767]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,6219	0,9524	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	1,30 [0,242; 7,040]	3,16 [0,725; 13,762]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,6213	0,9371	---
PT Alaninaminotransferase erhöht			
n (%) [95 %-KI] ¹	2 (8,7) [1,07; 28,04]	2 (10,5) [1,30; 33,14]	1 (5,0) [0,13; 24,87]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	0,033 [-0,1651; 0,2301]	0,044 [-0,1817; 0,2699]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	1,81 [0,086; 112,288]	2,24 [0,105; 138,697]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,6824	0,7413	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	1,74 [0,170; 17,776]	2,11 [0,208; 21,356]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,6796	0,7356	---
PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	2 (10,5) [1,30; 33,14]	1 (5,0) [0,13; 24,87]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	-0,070 [-0,2392; 0,1001]	0,062 [-0,1516; 0,2766]	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [0,000; 16,522]	2,24 [0,105; 138,697]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,1389	0,7413	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	2,11 [0,208; 21,356]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	0,7356	---
PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	1 (5,3) [0,13; 26,03]	2 (10,0) [1,23; 31,70]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2, 3}	-0,108 [-0,3050; 0,0887]	-0,028 [-0,2542; 0,1974]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [0,000; 2,976]	0,50 [0,008; 10,594]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,0602	0,2895	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	0,53 [0,052; 5,339]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	0,2936	---
PT Leukozytenzahl erhöht			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	0 [0,00; 17,65]	2 (10,0) [1,23; 31,70]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2, 3}	-0,108 [-0,3050; 0,0887]	-0,088 [-0,2977; 0,1213]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [0,000; 2,976]	0,00 [0,000; 3,616]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,0602	0,0785	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	0,00 [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
n (%) [95 %-KI] ¹	3 (13,0) [2,78; 33,59]	3 (15,8) [3,38; 39,58]	4 (20,0) [5,73; 43,66]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	-0,076 [-0,3195; 0,1666]	-0,036 [-0,2954; 0,2235]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,60 [0,077; 4,168]	0,75 [0,095; 5,278]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,2688	0,3660	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,65 [0,165; 2,571]	0,79 [0,203; 3,073]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,2707	0,3666	---
PT Husten			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	1 (5,3) [0,13; 26,03]	3 (15,0) [3,21; 37,89]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	-0,164 [-0,3685; 0,0395]	-0,084 [-0,3189; 0,1516]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [0,000; 1,426]	0,31 [0,006; 4,489]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,0271	0,1582	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	0,35 [0,040; 3,086]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	0,1726	---
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
n (%) [95 %-KI] ¹	3 (13,0) [2,78; 33,59]	2 (10,5) [1,30; 33,14]	4 (20,0) [5,73; 43,66]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	-0,063 [-0,2990; 0,1732]	-0,073 [-0,3177; 0,1715]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,60 [0,077; 4,168]	0,47 [0,038; 3,891]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,2688	0,2062	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,65 [0,165; 2,571]	0,53 [0,109; 2,548]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,2707	0,2125	---
PT Ausschlag			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	0 [0,00; 17,65]	3 (15,0) [3,21; 37,89]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	-0,141 [-0,3372; 0,0548]	-0,117 [-0,3262; 0,0916]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [0,000; 1,426]	0,00 [0,000; 1,737]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,0271	0,0394	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0 [Nb; Nb]	0 [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	2 (10,5) [1,30; 33,14]	2 (10,0) [1,23; 31,70]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	-0,108 [-0,3050; 0,0887]	0,008 [-0,2213; 0,2375]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [0,000; 2,976]	1,06 [0,069; 16,124]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,0602	0,5216	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	1,05 [0,164; 6,739]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	0,5216	---
PT Vitamin D-Mangel			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	2 (10,5) [1,30; 33,14]	1 (5,0) [0,13; 24,87]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	-0,070 [-0,2392; 0,1001]	0,072 [-0,1406; 0,2848]	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [0,000; 16,522]	2,24 [0,105; 138,697]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,1389	0,7413	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	2,11 [0,208; 21,356]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	0,7356	---
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
n (%) [95 %-KI] ¹	1 (4,3) [0,11; 21,95]	0 [0,00; 17,65]	2 (10,0) [1,23; 31,70]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	-0,070 [-0,2680; 0,1290]	-0,112 [-0,3043; 0,0806]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,41 [0,007; 8,630]	0,00 [0,000; 3,616]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,2340	0,0785	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,43 [0,043; 4,444]	0,00 [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,2412	Nb	---
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	2 (10,5) [1,30; 33,14]	1 (5,0) [0,13; 24,87]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	-0,070 [-0,2392; 0,1001]	0,094 [-0,1231; 0,3115]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [0,000; 16,522]	2,24 [0,105; 138,697]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,1389	0,7413	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	2,11 [0,208; 21,356]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	0,7356	---
PT Splenomegalie			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	2 (10,5) [1,30; 33,14]	0 [0,00; 16,84]

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	Nb [Nb; Nb]	0,124 [-0,0686; 0,3173]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	Nb [Nb; Nb]	Nb [0,307; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	Nb	0,9318	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	Nb [Nb; Nb]	Nb [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	2 (10,5) [1,30; 33,14]	1 (5,0) [0,13; 24,87]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	-0,070 [-0,2392; 0,1001]	0,004 [-0,2050; 0,2128]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [0,000; 16,522]	2,24 [0,105; 138,697]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,1389	0,7413	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	2,11 [0,208; 21,356]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	0,7356	---
¹ Das exakte Clopper-Pearson-KI wird für den Anteil der Patienten mit Ereignis angegeben. ² Miettinen-Nurminen-Score KI für RD mit Adjustierung für Stratifizierungsfaktoren ³ Die Pooling-Strategie wird für die verschiedenen Ebenen der Stratifizierungsfaktoren wie im SAP angegeben für jeden Vergleich der Behandlungsgruppen verwendet. ⁴ Das exakte KI wird basierend auf Vollset, Hirji und Elashoff (1991) [28], ohne Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren. ⁵ Basierend auf dem Chi-Quadrat-Test ohne Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren ⁶ Das KI wird basierend auf Greenland und Robins (1985) [29] berichtet ohne Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren, Der p-Wert wird aus dem 95 %-KI berechnet. Hinweis: Für OR und RR bedeutet ein Wert < 1 einen Vorteil für Odevixibat, ein Wert > 1 einen Vorteil für Placebo. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; Nb: nicht berechnet; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SAP: statistischer Analyseplan; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: unerwünschtes Ereignis Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [13]			

Tabelle 4-95: Patienten mit ≥ 1 moderaten UE nach SOC und PT, Auftreten bei ≥ 10 % der Patienten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg	120 µg/kg	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Patienten mit moderaten UE			
n (%) [95 %-KI] ¹	7 (30,4) [13,21; 52,92]	6 (31,6) [12,58; 56,55]	9 (45,0) [23,06; 68,47]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2, 3}	-0,106 [-0,3535; 0,1412]	-0,105 [-0,3571; 0,1479]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,53 [0,127; 2,215]	0,56 [0,123; 2,494]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,1622	0,1946	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,68 [0,308; 1,483]	0,70 [0,309; 1,594]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,1645	0,1987	---
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
n (%) [95 %-KI] ¹	3 (13,0) [2,78; 33,59]	2 (10,5) [1,30; 33,14]	3 (15,0) [3,21; 37,89]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2, 3}	-0,006 [-0,2315; 0,2200]	-0,060 [-0,2737; 0,1545]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,85 [0,101; 7,234]	0,67 [0,050; 6,680]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,4267	0,3381	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,87 [0,197; 3,835]	0,70 [0,131; 3,748]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,4268	0,3393	---
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
n (%) [95 %-KI] ¹	1 (4,3) [0,11; 21,95]	4 (21,1) [6,05; 45,57]	1 (5,0) [0,13; 24,8]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2, 3}	-0,016 [-0,2022; 0,1707]	0,138 [-0,0963; 0,3728]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,86 [0,011; 71,320]	5,07 [0,424; 262,363]	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg	120 µg/kg	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
1-seitiger p-Wert ⁵	0,4597	0,9330	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,87 [0,058; 13,020]	4,21 [0,516; 34,364]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,4597	0,9102	---
PT Diarrhö			
n (%) [95 %-KI] ¹	1 (4,3) [0,11; 21,95]	3 (15,8) [3,38; 39,58]	0 [0,00; 16,84]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2, 3}	0,044 [-0,1244; 0,2127]	0,161 [-0,0560; 0,3786]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	Nb [0,046; Nb]	Nb [0,642; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,8273	0,9678	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	Nb [Nb; Nb]	Nb [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---
SOC Untersuchungen			
n (%) [95 %-KI] ¹	3 (13,0) [2,78; 33,59]	1 (5,3) [0,13; 26,03]	2 (10,0) [1,23; 31,70]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2, 3}	0,026 [-0,1988; 0,2516]	-0,028 [-0,2542; 0,1974]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	1,35 [0,137; 17,768]	0,50 [0,008; 10,594]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,6219	0,2895	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	1,30 [0,242; 7,040]	0,53 [0,052; 5,339]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,6213	0,2936	---
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
n (%) [95 %-KI] ¹	1 (4,3) [0,11; 21,95]	0 [0,00; 17,65]	3 (15,0) [3,21; 37,89]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2, 3}	-0,101 [-0,3093; 0,1074]	-0,145 [-0,3621; 0,0720]	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg	120 µg/kg	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,26 [0,005; 3,645]	0,00 [0,000; 1,737]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,1152	0,0394	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,29 [0,033; 2,570]	0,00 [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,1330	Nb	---
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	1 (5,3) [0,13; 26,03]	2 (10,0) [1,23; 31,70]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2, 3}	-0,125 [-0,3040; 0,0540]	-0,048 [-0,2618; 0,1659]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [0,000; 2,976]	0,50 [0,008; 10,594]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,0602	0,2895	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	Nb [Nb; Nb]	0,53 [0,052; 5,339]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	0,2936	---
PT Fieber			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	1 (5,3) [0,13; 26,03]	2 (10,0) [1,23; 31,70]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2, 3}	-0,125 [-0,3040; 0,0540]	-0,048 [-0,2618; 0,1659]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [0,000; 2,976]	0,50 [0,008; 10,594]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,0602	0,2895	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	0,53 [0,052; 5,339]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	0,2936	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg	120 µg/kg	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
¹ Das exakte Clopper-Pearson-KI wird für den Anteil der Patienten mit Ereignis angegeben, ² Miettinen-Nurminen-Score KI für RD mit Adjustierung für Stratifizierungsfaktoren ³ Die Pooling-Strategie wird für die verschiedenen Ebenen der Stratifizierungsfaktoren wie im SAP angegeben für jeden Vergleich der Behandlungsgruppen verwendet, ⁴ Das exakte KI wird basierend auf Vollset, Hirji und Elashoff (1991) [28], ohne Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren, ⁵ Basierend auf dem Chi-Quadrat-Test ohne Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren ⁶ Das KI wird basierend auf Greenland und Robins (1985) [29] berichtet ohne Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren, Der p-Wert wird aus dem 95 %-KI berechnet, Hinweis: Für OR und RR bedeutet ein Wert > 1 einen Vorteil für Odevixibat, ein Wert < 1 einen Vorteil für Placebo. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; Nb: nicht berechnet; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SAP: statistischer Analyseplan; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: unerwünschtes Ereignis Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [13]			

Tabelle 4-96: Patienten mit ≥ 1 schweren UE nach SOC und PT, Auftreten bei ≥ 5 % der Patienten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Patienten mit schweren UE			
n (%) [95 %-KI] ¹	1 (4,3) [0,11; 21,95]	2 (10,5) [1,30; 33,14]	2 (10,0) [1,23; 31,70]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2, 3}	-0,099 [-0,3037; 0,1058]	-0,005 [-0,2403; 0,2302]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,41 [0,007; 8,630]	1,06 [0,069; 16,124]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,2340	0,5216	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,43 [0,043; 4,444]	1,05 [0,164; 6,739]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,2412	0,5216	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	0 [0,00; 17,65]	2 (10,0) [1,23; 31,70]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	-0,125 [-0,3040; 0,0540]	-0,112 [-0,3043; 0,0806]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [0,000; 2,976]	0,00 [0,000; 3,616]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,0602	0,0785	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	0,00 [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---
PT Hand-Fuß-Mund-Krankheit			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	0 [0,00; 17,65]	1 (5,0) [0,13; 24,87]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	-0,070 [-0,2392; 0,1001]	-0,057 [-0,2395; 0,1263]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [0,000; 16,522]	0,00 [0,000; 20,000]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,1389	0,1617	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	0,00 [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---
PT Grippe			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	0 [0,00; 17,65]	1 (5,0) [0,13; 24,87]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	-0,070 [-0,2392; 0,1001]	-0,057 [-0,2395; 0,1263]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [0,000; 16,522]	0,00 [0,000; 20,000]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,1389	0,1617	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	0,00 [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---
SOC Untersuchungen			
n (%) [95 %-KI] ¹	1 (4,3) [0,11; 21,95]	1 (5,3) [0,13; 26,03]	0 [0,00; 16,84]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	0,044 [-0,1244; 0,2127]	0,067 [-0,1168; 0,2498]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	Nb [0,046; Nb]	Nb [0,055; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,8273	0,8507	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	Nb [Nb; Nb]	Nb [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---
PT Leberfunktionstest erhöht			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	1 (5,3) [0,13; 26,03]	0 [0,00; 16,84]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	Nb [Nb; Nb]	0,067 [-0,1168; 0,2498]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	Nb [Nb; Nb]	Nb [0,055; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	Nb	0,8507	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	Nb [Nb; Nb]	Nb [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	1 (5,3) [0,13; 26,03]	1 (5,0) [0,13; 24,87]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	-0,070 [-0,2392; 0,1001]	-0,026 [-0,2354; 0,1837]	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [0,000; 16,522]	1,06 [0,013; 87,164]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,1389	0,5149	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	Nb [Nb; Nb]	1,05 [0,071; 15,659]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	0,5149	---
PT Dehydration			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	1 (5,3) [0,13; 26,03]	0 [0,00; 16,84]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2, 3}	Nb [Nb; Nb]	0,067 [-0,1168; 0,2498]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	Nb [Nb; Nb]	Nb [0,055; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	Nb	0.8507	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	Nb [Nb; Nb]	Nb [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---
PT Gewichtszunahme unzureichend			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	0 [0,00; 17,65]	1 (5,0) [0,13; 24,87]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2, 3}	-0,070 [-0,2392; 0,1001]	-0,057 [-0,2395; 0,1263]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [0,000; 16,522]	0,00 [0,000; 20,000]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,1389	0,1617	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	0,00 [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
SOC Herzerkrankungen			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	1 (5,3) [0,13; 26,03]	0 [0,00; 16,84]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	Nb [Nb; Nb]	0,067 [-0,1168; 0,2498]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	Nb [Nb; Nb]	Nb [0,055; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	Nb	0,8507	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	Nb [Nb; Nb]	Nb [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---
PT Tachykardie supraventrikulär			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	1 (5,3) [0,13; 26,03]	0 [0,00; 16,84]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	Nb [Nb; Nb]	0,067 [-0,1168; 0,2498]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	Nb [Nb; Nb]	Nb [0,055; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	Nb	0,8507	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	Nb [Nb; Nb]	Nb [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---
SOC Psychiatrische Erkrankungen			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	0 [0,00; 17,65]	1 (5,0) [0,13; 24,87]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	-0,070 [-0,2392; 0,1001]	-0,057 [-0,2395; 0,1263]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [0,000; 16,522]	0,00 [0,000; 20,000]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,1389	0,1617	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	0,00 [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---
PT Schlaflosigkeit			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	0 [0,00; 17,65]	1 (5,0) [0,13; 24,87]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	-0,070 [-0,2392; 0,1001]	-0,057 [-0,2395; 0,1263]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [0,000; 16,522]	0,00 [0,000; 20,000]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,1389	0,1617	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	0,00 [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	0 [0,00; 17,65]	1 (5,0) [0,13; 24,87]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	-0,070 [-0,2392; 0,1001]	-0,057 [-0,2395; 0,1263]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [0,000; 16,522]	0,00 [0,000; 20,000]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,1389	0,1617	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	0,00 [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---
PT Pruritus			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	0 [0,00; 17,65]	1 (5,0) [0,13; 24,87]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	-0,070 [-0,2392; 0,1001]	-0,057 [-0,2395; 0,1263]	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [0,000; 16,522]	0,00 [0,000; 20,000]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,1389	0,1617	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	0,00 [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---
SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	1 (5,3) [0,13; 26,03]	0 [0,00; 16,84]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	Nb [Nb; Nb]	0,067 [-0,1168; 0,2498]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	Nb [Nb; Nb]	Nb [0,055; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	Nb	0,8507	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	Nb [Nb; Nb]	Nb [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---
PT Katheterablation			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	1 (5,3) [0,13; 26,03]	0 [0,00; 16,84]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	Nb [Nb; Nb]	0,067 [-0,1168; 0,2498]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	Nb [Nb; Nb]	Nb [0,055; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	Nb	0,8507	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	Nb [Nb; Nb]	Nb [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---
¹ Das exakte Clopper-Pearson-KI wird für den Anteil der Patienten mit Ereignis angegeben. ² Miettinen-Nurminen-Score KI für RD mit Adjustierung für Stratifizierungsfaktoren ³ Die Pooling-Strategie wird für die verschiedenen Ebenen der Stratifizierungsfaktoren wie im SAP angegeben für jeden Vergleich der Behandlungsgruppen verwendet.			

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
⁴ Das exakte KI wird basierend auf Vollset, Hirji und Elashoff (1991) [28], ohne Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren. ⁵ Basierend auf dem Chi-Quadrat-Test ohne Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren ⁶ Das KI wird basierend auf Greenland und Robins (1985) [29] berichtet ohne Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren, Der p-Wert wird aus dem 95 %-KI berechnet, Hinweis: Für OR und RR bedeutet ein Wert < 1 einen Vorteil für Odevixibat, ein Wert > 1 einen Vorteil für Placebo. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; Nb: nicht berechnet; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SAP: statistischer Analyseplan; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: unerwünschtes Ereignis Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [13]			

Die meisten UE nach SOC und PT waren von leichter bis mäßiger Intensität (Tabelle 4-94 und Tabelle 4-95). Bei insgesamt 5 Patienten wurden schwere UE berichtet, darunter 3 (Odevixibat 40 µg/kg/Tag: 4,3 %; Odevixibat 120 µg/kg/Tag: 10,5 %) von 42 Patienten, die Odevixibat erhielten und 2 (10 %) von 20 Patienten, die Placebo erhielten (Tabelle 4-96).

Die am häufigsten während der Studie berichteten milden bzw. moderaten UE nach SOC waren „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“. Die am häufigsten während der Studie berichteten schweren UE nach SOC waren „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Untersuchungen“ und „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“. Insgesamt waren die am häufigsten berichteten milden UE nach PT bei Patienten, die Odevixibat erhielten, verglichen mit Patienten, die Placebo erhielten, „Diarrhö“ (Odevixibat 40 µg/kg/Tag: 34,8 %; Odevixibat 120 µg/kg/Tag: 5,3 % vs. Placebo: 5 %), „Fieber“ (Odevixibat 40 µg/kg/Tag: 30,4 %; Odevixibat 120 µg/kg/Tag: 21,1 % vs. Placebo: 15 %), „Infektion der oberen Atemwege“ (Odevixibat 40 µg/kg/Tag: 8,7 %; Odevixibat 120 µg/kg/Tag: 26,3 % vs. Placebo: 15 %), „Erbrechen“ (Odevixibat 40 µg/kg/Tag: 17,4 %; Odevixibat 120 µg/kg/Tag: 10,5 % vs. Placebo: 0 %) und „Alaninaminotransferase erhöht“ (Odevixibat 40 µg/kg/Tag: 8,7 %; Odevixibat 120 µg/kg/Tag: 10,5 % vs. Placebo: 5 %). Mit Ausnahme von „Diarrhö“, die in der Odevixibat 40 µg/kg/Tag-Gruppe häufiger auftrat, und „Infektion der oberen Atemwege“, die in der Odevixibat 120 µg/kg/Tag-Gruppe häufiger auftrat, war die Häufigkeit der berichteten PT in den Odevixibat-Gruppen vergleichbar. Keiner der beobachteten Unterschiede zeigte eine statistische Signifikanz (Tabelle 4-94).

Der am häufigsten berichteten moderaten UE nach PT bei Patienten, die Odevixibat erhielten, verglichen mit Patienten, die Placebo erhielten, war „Diarrhö“ (Odevixibat 40 µg/kg/Tag: 4,3 %; Odevixibat 120 µg/kg/Tag: 15,8 % vs. Placebo: 0 %). Es fanden mehr Ereignisse in der Odevixibat-Gruppe 120 µg/kg/Tag verglichen mit Odevixibat 40 µg/kg/Tag statt. Keine der beobachteten Unterschiede zeigte eine statistische Signifikanz (Tabelle 4-95).

Bei den berichteten schweren UE nach PT lässt sich keine Häufung der Ereignisse in bestimmten PT beobachten. Insgesamt werden wenige schwere UE berichtet, darunter bei 3 (Odevixibat 40 µg/kg/Tag: 4,3 %; Odevixibat 120 µg/kg/Tag: 10,5 %) von 42 Patienten, die Odevixibat erhielten, und bei 2 (10 %) von 20 Patienten, die Placebo erhielten (Tabelle 4-96).

Tabelle 4-97: Patienten mit ≥ 1 SUE nach SOC und PT, Auftreten bei ≥ 5 % der Patienten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Patienten mit SUE			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	3 (15,8) [3,38; 39,58]	5 (25,0) [8,66; 49,10]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2, 3}	-0,240 [-0,4398; -0,0406]	-0,051 [-0,2963; 0,1939]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [0,000; 0,625]	0,56 [0,075; 3,544]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,0054	0,2382	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	0,63 [0,175; 2,286]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	0,2419	---
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	1 (5,3) [0,13; 26,03]	4 (20,0) [5,73; 43,66]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2, 3}	-0,199 [-0,4025; 0,0036]	-0,120 [-0,3547; 0,1141]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [0,000; 0,891]	0,22 [0,004; 2,648]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,0122	0,0844	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	0,26 [0,032; 2,148]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	0,1063	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
PT Harnwegsinfektion			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	1 (5,3) [0,13; 26,03]	1 (5,0) [0,13; 24,87]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	-0,070 [-0,2392; 0,1001]	0,006 [-0,1955; 0,2079]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [0,000; 16,522]	1,06 [0,013; 87,164]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,1389	0,5149	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	1,05 [0,071; 15,659]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	0,5149	---
PT Gastroenteritis durch Adenovirus			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	0 [0,00; 17,65]	1 (5,0) [0,13; 24,87]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	-0,070 [-0,2392; 0,1001]	-0,057 [-0,2395; 0,1263]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [0,000; 16,522]	0,00 [0,000; 20,000]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,1389	0,1617	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	0,00 [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---
PT H1N1-Influenza			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	0 [0,00; 17,65]	1 (5,0) [0,13; 24,87]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	-0,070 [-0,2392; 0,1001]	-0,057 [-0,2395; 0,1263]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [0,000; 16,522]	0,00 [0,000; 20,000]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,1389	0,1617	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	0,00 [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---
PT Grippe			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	0 [0,00; 17,65]	1 (5,0) [0,13; 24,87]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	-0,070 [-0,2392; 0,1001]	-0,057 [-0,2395; 0,1263]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [0,000; 16,522]	0,00 [0,000; 20,000]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,1389	0,1617	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	0,00 [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---
PT Virusinfektion			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	0 [0,00; 17,65]	1 (5,0) [0,13; 24,87]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	-0,070 [-0,2392; 0,1001]	-0,057 [-0,2395; 0,1263]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [0,000; 16,522]	0,00 [0,000; 20,000]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,1389	0,1617	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	0,00 [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---
PT Virale Infektion der oberen Atemwege			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	0 [0,00; 17,65]	1 (5,0) [0,13; 24,87]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	-0,070 [-0,2392; 0,1001]	-0,057 [-0,2395; 0,1263]	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [0,000; 16,522]	0,00 [0,000; 20,000]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,1389	0,1617	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	0,00 [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	0 [0,00; 17,65]	2 (10,0) [1,23; 31,70]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2, 3}	-0,108 [-0,3050; 0,0887]	-0,088 [-0,2977; 0,1213]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [0,000; 2,976]	0,00 [0,000; 3,616]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,0602	0,0785	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	0,00 [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---
PT Neurodermitis			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	0 [0,00; 17,65]	1 (5,0) [0,13; 24,87]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2, 3}	-0,070 [-0,2392; 0,1001]	-0,057 [-0,2395; 0,1263]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [0,000; 16,522]	0,00 [0,000; 20,000]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,1389	0,1617	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	0,00 [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
PT Pruritus			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	0 [0,00; 17,65]	1 (5,0) [0,13; 24,87]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	-0,070 [-0,2392; 0,1001]	-0,057 [-0,2395; 0,1263]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [0,000; 16,522]	0,00 [0,000; 20,000]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,1389	0,1617	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	0,00 [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	1 (5,3) [0,13; 26,03]	1 (5,0) [0,13; 24,87]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	-0,070 [-0,2392; 0,1001]	-0,026 [-0,2354; 0,1837]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [0,000; 16,522]	1,06 [0,013; 87,164]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,1389	0,5149	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	1,05 [0,071; 15,659]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	0,5149	---
PT Dehydration			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	1 (5,3) [0,13; 26,03]	0 [0,00; 16,84]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	Nb [Nb; Nb]	0,067 [-0,1168; 0,2498]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	Nb [Nb; Nb]	Nb [0,055; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	Nb	0,8507	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	Nb [Nb; Nb]	Nb [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---
PT Gewichtszunahme unzureichend			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	0 [0,00; 17,65]	1 (5,0) [0,13; 24,87]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	-0,070 [-0,2392; 0,1001]	-0,057 [-0,2395; 0,1263]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [0,000; 16,522]	0,00 [0,000; 20,000]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,1389	0,1617	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	0,00 [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---
SOC Herzerkrankungen			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	1 (5,3) [0,13; 26,03]	0 [0,00; 16,84]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	Nb [Nb; Nb]	0,067 [-0,1168; 0,2498]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	Nb [Nb; Nb]	Nb [0,055; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	Nb	0,8507	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	Nb [Nb; Nb]	Nb [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---
PT Tachykardie supraventrikulär			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	1 (5,3) [0,13; 26,03]	0 [0,00; 16,84]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	Nb [Nb; Nb]	0,067 [-0,1168; 0,2498]	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	Nb [Nb; Nb]	Nb [0,055; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	Nb	0,8507	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	Nb [Nb; Nb]	Nb [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	0 [0,00; 17,65]	1 (5,0) [0,13; 24,87]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2, 3}	-0,070 [-0,2392; 0,1001]	-0,057 [-0,2395; 0,1263]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [0,000; 16,522]	0,00 [0,000; 20,000]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,1389	0,1617	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	0,00 [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---
PT Fieber			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	0 [0,00; 17,65]	1 (5,0) [0,13; 24,87]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2, 3}	-0,070 [-0,2392; 0,1001]	-0,057 [-0,2395; 0,1263]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [0,000; 16,522]	0,00 [0,000; 20,000]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,1389	0,1617	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	0,00 [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	0 [0,00; 17,65]	1 (5,0) [0,13; 24,87]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2, 3}	-0,070 [-0,2392; 0,1001]	-0,057 [-0,2395; 0,1263]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [0,000; 16,522]	0,00 [0,000; 20,000]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,1389	0,1617	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	0,00 [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---
PT Hämatom der Ohrmuschel			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	0 [0,00; 17,65]	1 (5,0) [0,13; 24,87]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2, 3}	-0,070 [-0,2392; 0,1001]	-0,057 [-0,2395; 0,1263]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [0,000; 16,522]	0,00 [0,000; 20,000]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,1389	0,1617	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	0,00 [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---
SOC Untersuchungen			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	1 (5,3) [0,13; 26,03]	0 [0,00; 16,84]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2, 3}	Nb [Nb; Nb]	0,067 [-0,1168; 0,2498]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	Nb [Nb; Nb]	Nb [0,055; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	Nb	0,8507	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	Nb [Nb; Nb]	Nb [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---
PT Leberfunktionstest erhöht			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	1 (5,3) [0,13; 26,03]	0 [0,00; 16,84]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	Nb [Nb; Nb]	0,067 [-0,1168; 0,2498]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	Nb [Nb; Nb]	Nb [0,055; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	Nb	0,8507	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	Nb [Nb; Nb]	Nb [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---
SOC Psychiatrische Erkrankungen			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	0 [0,00; 17,65]	1 (5,0) [0,13; 24,87]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	-0,070 [-0,2392; 0,1001]	-0,057 [-0,2395; 0,1263]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [0,000; 16,522]	0,00 [0,000; 20,000]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,1389	0,1617	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	0,00 [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---
PT Schlaflosigkeit			
n (%) [95 %-KI] ¹	0 [0,00; 14,82]	0 [0,00; 17,65]	1 (5,0) [0,13; 24,87]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ^{2,3}	-0,070 [-0,2392; 0,1001]	-0,057 [-0,2395; 0,1263]	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁴	0,00 [0,000; 16,522]	0,00 [0,000; 20,000]	---
1-seitiger p-Wert ⁵	0,1389	0,1617	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁶	0,00 [Nb; Nb]	0,00 [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb	Nb	---

¹ Das exakte Clopper-Pearson-KI wird für den Anteil der Patienten mit Ereignis angegeben.

² Miettinen-Nurminen-Score KI für RD mit Adjustierung für Stratifizierungsfaktoren

³ Die Pooling-Strategie wird für die verschiedenen Ebenen der Stratifizierungsfaktoren wie im SAP angegeben für jeden Vergleich der Behandlungsgruppen verwendet.

⁴ Das exakte KI wird basierend auf Vollset, Hirji und Elashoff (1991) [28], ohne Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren.

⁵ Basierend auf dem Chi-Quadrat-Test ohne Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren

⁶ Das KI wird basierend auf Greenland und Robins (1985) [29] berichtet ohne Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren, Der p-Wert wird aus dem 95 %-KI berechnet.

Hinweis: Für OR und RR bedeutet ein Wert < 1 einen Vorteil für Odevixibat, ein Wert > 1 einen Vorteil für Placebo.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; Nb: nicht berechnet; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SAP: statistischer Analyseplan; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [13]

Es wurden insgesamt wenige SUE nach SOC berichtet. Bei insgesamt 8 Patienten wurden SUE berichtet, darunter 3 (Odevixibat 40 µg/kg/Tag: 0 %; Odevixibat 120 µg/kg/Tag: 10,5 %) von 42 Patienten, die Odevixibat erhielten, und 5 (25 %) von 20 Patienten, die Placebo erhielten (Tabelle 4-97). Es lässt sich erkennen, dass Patienten, die Odevixibat erhielten, weniger anfällig für SUE waren. Während die meisten Ereignisse im Placebo-Arm stattfanden, wurden fast nur halb so viele Ereignisse in der Odevixibat 120 µg/kg/Tag-Gruppe und sogar keine Ereignisse in der Odevixibat 40 µg/kg/Tag-Gruppe berichtet. Die am häufigsten während der Studie berichteten SUE nach SOC waren „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“. Bei den berichteten SUE nach PT lässt sich keine Häufung der Ereignisse in bestimmten PT beobachten. Insgesamt wurden wenige SUE berichtet mit einer höheren Inzidenz im Placebo-Arm (Tabelle 4-97).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur ein RCT sowie eine offene einarmige Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Odevixibat vorliegen, wird keine Meta-Analyse durchgeführt. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden, Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält, Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung ist die Anzahl der Patienten der ITT-Population zu gering, um die Mindestanforderung von 10 Patienten je resultierender Subgruppe bzw. bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen für die Darstellung der Subgruppen zu erfüllen. Daher werden im vorliegenden Dossier keine Subgruppenanalysen dargestellt.

Stellen Sie anschließend die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-98: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Publikation [Quelle]	Registriereintrag [Quelle]	Studienprotokoll [Quelle]	Studienbericht [Quelle]
PEDFIC 1	---	- Clinicaltrials.gov NCT03566238 [23] - EUCTR 2017-002338-21 [24] - ICTRP 2017-002338-21 [25] NCT03566238 [26]	A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Demonstrate Efficacy and Safety of A4250 in Children with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Types 1 and 2 (PEDFIC 1) [34]	A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Demonstrate Efficacy and Safety of A4250 in Children with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Types 1 and 2 (PEDFIC 1) [27]

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-99: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend	---	---	---	---	---
RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-100: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
Nicht zutreffend	---	---	---	---	---

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-101: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	---

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend	---	---	---	---	---	---
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-103: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3)					
Nicht zutreffend	---	---	---	---	---	---
RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)						

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-104: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend	---	---	---	---	---	---

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-105: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend	---	---	---	---	---

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-106: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	---

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-107: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend	--	--	--	--

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-108: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
PEDFIC 2	ja (supportiv)	ja	laufend	Kohorte 1: max. 76 Wochen (72 Wochen Behandlung, 4 Wochen Follow-Up) Kohorte 2: max. 84 Wochen (8 Wochen Screening, 72 Wochen Behandlung, 4 Wochen Follow-Up) 1. Datenschnitt: 15. Juli 2020 2. Datenschnitt: 04. Dezember 2020	Odevixibat 120 µg/kg Körpergewicht einmal täglich

Die Information hat den Stand vom 21.06.2021

Tabelle 4-109: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	---

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

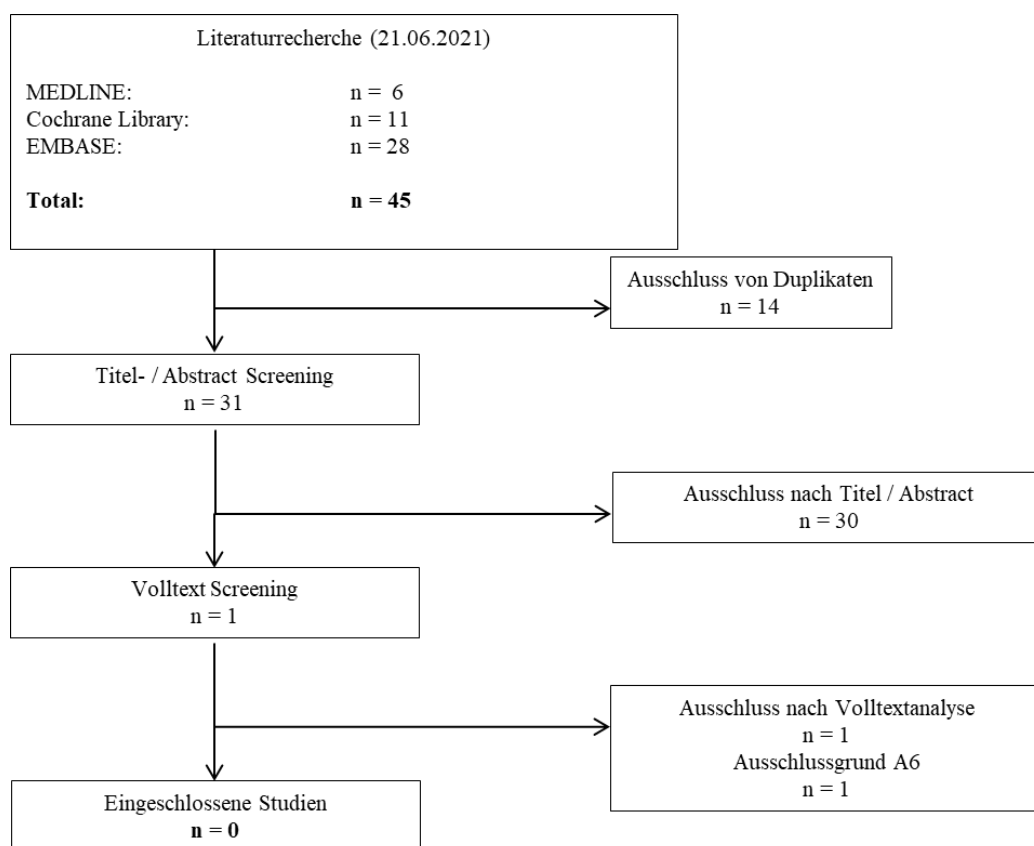


Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche ergab insgesamt 45 Treffer. Nach Ausschluss von 14 Duplikaten wurden die verbleibenden 31 Publikationen von zwei Personen unabhängig voneinander basierend auf den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Relevanz selektiert. Nach dem Screening von Titel und Abstract wurden 30 Publikationen ausgeschlossen. Es wurde eine Publikation im Volltext gesichtet und letztlich als nicht relevant aufgrund einer zu kurzen Studiendauer ausgeschlossen.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Tabelle 4-110: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
PEDFIC 2	<u>clinicaltrials.gov</u> : NCT03659916 [35] <u>EU-CTR</u> : 2017-002325-38 [36] <u>ICTRP</u> : Euctr2017-002325-38 [37] Nct03659916 [38]	ja	nein	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Die Information hat den Stand vom 17.06.2021

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Tabelle 4-111: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.	Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.	---	---	---
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss				

Die Information hat den Stand vom 17.06.2021

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 0 und 0) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive

laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-112: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
PEDFIC 2	nein	ja	ja	ja [39; 40]	ja [35-38]	nein
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Tabelle 4-113: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
PEDFIC 2 (A4250-008)	Offen, einarmig, Phase III	Kohorte 1: Patienten der Studie PEDFIC 1 nach Abschluss der 24-wöchigen Behandlungsphase oder nach Abbruch der Studie aufgrund von nicht tolerierbaren Symptomen nach mindestens 12-wöchiger Behandlung (Ausnahme: Patienten mit Abbruch von PEDFIC 1 aufgrund eines mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehenden UE) Kohorte 2: Patienten mit klinischer Diagnose von PFIC einschließlich genetischer Bestätigung	Odevixibat 120 µg/kg/Tag 1. Datenschnitt: Kohorte 1 n = 71 ^a 2. Datenschnitt: Kohorte 2 n = 79 Patienten	Behandlung: Die Patienten erhielten 72 Wochen lang Odevixibat in einer Dosis von 120 µg/kg/Tag einmal täglich oral. Im Anschluss an die 72-wöchige Behandlungsphase hatten die Patienten die Gelegenheit zur Teilnahme an einer weiteren Extensionsphase. Follow-Up: Dem 72-wöchigen Behandlungszeitraum schloss sich eine 4-wöchige Nachbeobachtung an. Datenschnitte: 1. Datenschnitt: 15. Juli 2020 2. Datenschnitt: 04. Dezember 2020	33 Zentren: 18 Zentren in Europa (Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Polen, Spanien, Vereinigtes Königreich); 6 Zentren in den USA und 9 Zentren in der restlichen Welt (RoW) (Australien, Kanada, Israel, Türkei)	Primärer Endpunkt: Veränderung des nüchternen s-BA-Spiegels zu Woche 24 Weitere Endpunkte: • Anteil der positiven Pruritusbewertungen auf Patientenebene • Veränderung des nüchternen s-BA-Spiegels zu weiteren Zeitpunkten • Anteil der Responder für den Pruritus-Score (Gesamtscore sowie für morgendliche und abendliche Scores) • Anzahl der Patienten, die sich einer chirurgischen Gallendiversion oder Lebertransplantation unterziehen • Veränderung der Serum- Konzentrationen von ALT und GGT und des Gesamtbilirubins • Änderung der Schlafparameter • GIC/GIS

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						• Veränderung des Wachstums • PELD/MELD-, APRI- und FIB-4-Scores • Änderung des Pruritus • Veränderung des Kratz-Scores • PedsQL Sicherheitsvariablen: • UE • SUE • Milde, moderate und schwere UE • Studienabbruch bzw. Therapieunterbrechung aufgrund eines UE
^a Davon hatten bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts 69 Patienten mindestens 1 Dosis Odevixibat erhalten. ALT: Alanin-Aminotransferase; APRI: AST to Platelet Ratio Index (AST/Thrombozyten-Ratio-Index); AST: Aspartat-Aminotransferase; FIB-4: Fibrose-4; GGT: Gamma-Glutamyl-Transferase; GIC: Global Impression of Change; GIS: Global Impression of Symptoms; MELD: Model for End-stage Liver Disease; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PELD: Pediatric End-stage Liver Disease; PFIC: progressive familiäre intrahepatische Cholestase; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RoW: Rest of World (restliche Welt); s-BA: serum bile acid (Serumgallensäure); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 4-114: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Odevixibat 120 µg/kg/Tag	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
PEDFIC 2 (A4250-008)	Einmal tägliche Gabe von 120 µg/kg Odevixibat während des 72-wöchigen Behandlungszeitraums	Die Behandlung mit UDCA, Rifampicin und/oder Antihistaminika war zulässig, vorausgesetzt, die Dosierung war mindestens 4 Wochen vor dem Einschluss in die Studie stabil und während des gesamten Untersuchungszeitraums waren keine Dosisänderungen geplant.

Tabelle 4-115: Charakterisierung der Studienpopulationen, demografische Charakteristika – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Kohorte 1 ¹

Studie PEDFIC 2 Gruppe	Kohorte 1		
	Odevixibat 40 µg/kg/Tag ² N = 21	Odevixibat 120 µg/kg/Tag ² N = 16	Placebo ² N = 19
Alter (Jahre) MW (SD) Median (Min.; Max.)	3,91 (2,670) 3,60 (1,1; 10,5)	5,84 (4,615) 4,20 (1,6; 13,9)	4,34 (3,962) 3,50 (1,0; 15,6)
Altersgruppe 1, n (%) ³ 6 Monate bis 5 Jahre 6 bis 12 Jahre 13 bis 18 Jahre	16 (76,2) 5 (23,8) 0	10 (62,5) 4 (25,0) 2 (12,5)	15 (78,9) 3 (15,8) 1 (5,3)
Altersgruppe 2, n (%) ³ < 8 Jahre ≥ 8 Jahre	19 (90,5) 2 (9,5)	11 (68,8) 5 (31,3)	16 (84,2) 3 (15,8)
Geschlecht, n (%) Weiblich Männlich	12 (57,1) 9 (42,9)	8 (50,0) 8 (50,0)	7 (36,8) 12 (63,2)
Herkunft, n (%) Weiß ⁴ Asiatisch Schwarz Andere	17 (81,0) 0 1 (4,8) 3 (14,3)	14 (87,5) 1 (6,3) 0 1 (6,3)	16 (84,2) 1 (5,3) 0 2 (10,5)
Ethnie, n (%) Hispanisch oder lateinamerikanisch Nicht-hispanisch oder lateinamerikanisch	0 21 (100,0)	0 16 (100,0)	1 (5,3) 18 (94,7)
Region, n (%) Europa RoW USA	12 (57,1) 8 (38,1) 1 (4,8)	10 (62,5) 3 (18,8) 3 (18,8)	12 (63,2) 4 (21,1) 3 (15,8)

Studie PEDFIC 2 Gruppe	Kohorte 1		
	Odevixibat 40 µg/kg/Tag ² N = 21	Odevixibat 120 µg/kg/Tag ² N = 16	Placebo ² N = 19
¹ Die Angaben beziehen sich auf die Baseline-Angaben der Studie PEDFIC 1. ² Die Zuordnung zu den Odevixibat- bzw. zur Placebo-Gruppe(n) bezieht sich auf die Behandlungsgruppe, welcher die Patienten in der Studie PEDFIC 1 randomisiert zugeteilt wurden. ³ Für Patienten aus Frankreich und Deutschland wird nur das Geburtsjahr im CRF erfasst und das Alter wird basierend auf den gesammelten Angaben zum Lebensalter basierend auf Monaten und Jahren aus einer externen Akte berechnet. Ausnahme bilden 2 Patienten aus Kohorte 2 aus Frankreich, deren Alter möglicherweise nicht genau angegeben ist, da nur das Geburtsjahr erfasst wurde und genaue Angaben zum Lebensalter basierend auf Monaten und Jahren nicht zur Verfügung stehen. ⁴ Patienten aus Ländern des Nahen Ostens wurden in die Kategorie „Weiß“ aufgenommen. CRF: Case Report Form (Fallberichtsbogen); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; RoW: Rest of World (restliche Welt); SD: Standard Deviation (Standardabweichung)			

Tabelle 4-116: Charakterisierung der Studienpopulationen, demografische Charakteristika – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Kohorte 2 ¹

Studie PEDFIC 2 Gruppe	Kohorte 2 N = 23
Alter (Jahre) MW (SD) Median (Min.; Max.)	6,96 (6,341) 5,00 (0,3; 25,0)
Altersgruppe 1, n (%) ² 6 Monate 6 Monate bis 5 Jahre 6 bis 12 Jahre 13 bis 18 Jahre > 18 Jahre	1 (4,3) 12 (52,2) 7 (30,4) 1 (4,3) 2 (8,7)
Altersgruppe 2, n (%) ² < 8 Jahre ≥ 8 Jahre	15 (65,2) 8 (34,8)
Geschlecht, n (%) Weiblich Männlich	11 (47,8) 12 (52,2)
Herkunft, n (%) Weiß ³ Andere	22 (95,7) 1 (4,3)
Ethnie, n (%) Hispanisch oder lateinamerikanisch Nicht-hispanisch oder lateinamerikanisch Nicht bekannt	1 (4,3) 17 (73,9) 5 (21,7)

Studie PEDFIC 2 Gruppe	Kohorte 2 N = 23
Region, n (%) Europa RoW USA	13 (56,5) 7 (30,4) 3 (13,0)
¹ Die Angaben beziehen sich auf den 2. Datenschnitt vom 04. Dezember 2020, da hier noch einmal zusätzliche 10 Patienten in die Studie aufgenommen wurden. ² Für Patienten aus Frankreich und Deutschland wird nur das Geburtsjahr im CRF erfasst und das Alter wird basierend auf den gesammelten Angaben zum Lebensalter basierend auf Monaten und Jahren aus einer externen Akte berechnet. Ausnahme bilden 2 Patienten aus Kohorte 2 aus Frankreich, deren Alter möglicherweise nicht genau angegeben ist, da nur das Geburtsjahr erfasst wurde und genaue Angaben zum Lebensalter basierend auf Monaten und Jahren nicht zur Verfügung stehen. ³ Patienten aus Ländern des Nahen Ostens wurden in die Kategorie „Weiß“ aufgenommen. CRF: Case Report Form (Fallberichtsbogen); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; RoW: Rest of World (restliche Welt); SD: Standard Deviation (Standardabweichung)	

Tabelle 4-117: Charakterisierung der Studienpopulationen, krankheitsspezifische Charakteristika – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Kohorte 1 ¹

Studie PEDFIC 2 Gruppe	Odevixibat 40 µg/kg/Tag ² N = 21	Odevixibat 120 µg/kg/Tag ² N = 16	Placebo ² N = 19
Jahre seit der PFIC-Diagnose MW (SD) Median (Min.; Max.)	2,84 (2,713) 1,80 (0,4; 9,6)	4,76 (3,985) 3,65 (0,9; 12,5)	3,52 (3,690) 1,90 (0,5; 13,9)
PFIC-Typ, n (%) Typ 1 Typ 2	7 (33,3) 14 (66,7)	5 (31,3) 11 (68,8)	5 (26,3) 14 (73,7)
Pathologische Varianten identifiziert für (jeweils n [%]): <i>ABCB11</i> <i>ATP8B1</i>	14 (66,7) 7 (35,0)	11 (68,8) 5 (31,3)	14 (73,7) 5 (26,3)
Anamnese eines signifikanten Pruritus gemäß Prüfarztbericht, n (%)	20 (95,7)	16 (100,0)	18 (94,7)
s-BA-Spiegel > 100 µmol/l innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening, n (%) Ja Nein Nicht zutreffend	14 (66,7) 6 (28,6) 1 (4,8)	11 (68,8) 2 (12,5) 3 (18,8)	11 (57,9) 2 (10,5) 6 (31,6)
Gabe zu Baseline von (jeweils n [%]): UDCA Rifampicin UDCA und/oder Rifampicin	15 (71,4) 9 (42,9) 17 (81,0)	10 (62,5) 8 (50,0) 12 (75,0)	17 (89,5) 17 (89,5) 18 (94,7)

Studie PEDFIC 2 Gruppe	Odevixibat 40 µg/kg/Tag ² N = 21	Odevixibat 120 µg/kg/Tag ² N = 16	Placebo ² N = 19
¹ Die Angaben beziehen sich auf die Baseline-Angaben der Studie PEDFIC 1. ² Die Zuordnung zu den Odevixibat- bzw. zur Placebo-Gruppe(n) bezieht sich auf die Behandlungsgruppe, welcher die Patienten in der Studie PEDFIC 1 randomisiert zugeteilt wurden. Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; PFIC: progressive familiäre intrahepatische Cholestase; s-BA: serum bile acid (Serumgallensäure); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); UDCA: ursodeoxycholic acid (Ursodesoxycholsäure)			

Tabelle 4-118: Charakterisierung der Studienpopulationen, krankheitsspezifische Charakteristika – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Kohorte 2 ¹

Studie PEDFIC 2 Gruppe	Kohorte 2 N = 23
Jahre seit der PFIC-Diagnose n MW (SD) Median (Min.; Max.)	22 3,43 (3,231) 2,80 (0,2; 11,3)
PFIC-Typ, n (%) Typ 1 Typ 2 Typ 3 Andere	5 (21,7) 12 (52,2) 5 (21,7) 1 (4,3)
Pathologische Varianten identifiziert für (jeweils n [%]): <i>ABCB11</i> <i>ATP8B1</i> <i>ABCB4</i> <i>MYO5B</i>	11 (50,0) 5 (22,7) 5 (22,7) 1 (4,5)
Anamnese eines signifikanten Pruritus gemäß Prüfarztbericht, n (%)	22 (95,7)
s-BA-Spiegel > 100 µmol/l innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening, n (%) Ja Nein Nicht zutreffend	15 (65,2) 3 (13,0) 5 (21,7)
Gabe zu Baseline von (jeweils n [%]): UDCA Rifampicin UDCA und/oder Rifampicin	15 (65,2) 10 (43,5) 16 (69,6)

Studie PEDFIC 2 Gruppe	Kohorte 2 N = 23
¹ Die Angaben beziehen sich auf den 2. Datenschnitt vom 04. Dezember 2020, da hier noch einmal zusätzliche 10 Patienten in die Studie aufgenommen wurden. Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; PFIC: progressive familiäre intrahepatische Cholestase; s-BA: serum bile acid (Serumgallensäure); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); UDCA: ursodeoxycholic acid (Ursodesoxycholsäure)	

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Die offene einarmige Extensionsstudie PEDFIC 2 diente der Erhebung von Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit von wiederholten täglichen Dosen von Odevixibat 120 µg/kg/Tag über einen Zeitraum von 72 Wochen bei Patienten mit genetisch bestätigter Diagnose von PFIC (Tabelle 4-113) [39; 40]. Die Studie umfasste eine Screeningphase von 8 Wochen, gefolgt von einer Behandlungsphase von 72 Wochen und einer Follow-Up-Phase von 4 Wochen. Für Patienten, die aus der Studie PEDFIC 1 in die Studie PEDFIC 2 übergehen, entfällt die Screeningphase.

Die Patienten erhielten 72 Wochen lang Odevixibat oral in einer Dosis von 120 µg/kg/Tag. Die Patienten wurden in zwei Kohorten in die Studie eingeschlossen:

- Kohorte 1: In diese Kohorte wurden Patienten aufgenommen, die bereits an der Studie PEDFIC 1 teilgenommen haben. Unabhängig von der Behandlung, die ihnen in der Studie PEDFIC 1 randomisiert zugewiesen worden war, erhielten alle Patienten in der Studie PEDFIC 2 Odevixibat in einer Dosis von 120 µg/kg/Tag. Voraussetzung für den Einschluss in die Studie PEDFIC 2 war der Abschluss der 24-wöchigen Behandlungsphase der Studie PEDFIC 1 oder Abbruch der Studie PEDFIC 1 aufgrund nicht tolerierbarer Symptome basierend auf der Einschätzung des Patienten/der Betreuungsperson nach Abschluss einer mindestens 12-wöchigen Behandlungsphase (galt bis einschließlich Protokoll Amendment 6). Patienten, welche die Studie

PEDFIC 1 aufgrund eines mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehenden UE abbrechen, waren nicht teilnahmeberechtigt.

- Kohorte 2: Eingeschlossen in die Studie wurden Patienten jeglichen Alters, welche eine klinische Diagnose von PFIC einschließlich einer genetischen Bestätigung aufweisen. Außerdem musste vor der Randomisierung ein erhöhter nüchterner s-BA-Spiegel vorliegen, d. h. ein nüchterner s-BA-Spiegel von $\geq 100 \mu\text{mol/l}$ als Durchschnitt von 2 Proben im Abstand von mindestens 7 Tagen (Studienvisite 1 und 2). Ferner musste der Patient auch einen signifikanten Pruritus in der Anamnese sowie in den 2 Wochen vor der Randomisierung einen Durchschnittswert von ≥ 2 (auf einer Skala von 0 bis 4) im Hinblick auf das von der Betreuungsperson beobachtete Kratzen im eDiary aufweisen. Bei Patienten, die älter als 18 Jahre waren, wurde stattdessen der vom Patienten berichtete Juckreiz herangezogen: Dieser musste in den 2 Wochen vor der Randomisierung einen Durchschnittswert von ≥ 2 (auf einer Skala von 0 bis 4) im Hinblick auf den vom Patienten berichteten Juckreiz im eDiary aufweisen

Datenschnitte

Für die Studie PEDFIC 2 liegen Ergebnisse für zwei Datenschnitte vor: Der erste Datenschnitt war präspezifiziert und diente der Auswertung des primären Endpunktes (Veränderung des s-BA-Spiegels zu Woche 24). Der zweite Datenschnitt wurde auf Wunsch der EMA durchgeführt, um aktualisierte Daten zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Odevixibat im laufenden Zulassungsprozess berücksichtigen zu können.

Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts (04. Dezember 2020) betrug die mediane Behandlungsdauer mit Odevixibat in der Studie über alle Patientengruppen hinweg 41,14 Wochen (Spanne: 3,1 bis 114,1 Wochen), wobei für 35 Patienten (39,3 %) bereits Daten über mindestens 48 Wochen und für 26 Patienten (29,2 %) bereits Daten über mindestens 60 Wochen vorliegen.

Studienendpunkte

Der primäre Endpunkt war die Veränderung des s-BA-Spiegels zu Woche 24. Die weiteren Studienendpunkte wurden analog zu der Studie PEDFIC 1 gewählt und umfassten u. a. Auswertungen des Albireo PRO/ObsRO zu Juckreiz, Kratzschweregrad und Schlafparametern, die Erhebung von Leberparametern und von Sicherheitsdaten.

Demografische und krankheitsspezifische Charakteristika

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika waren zwischen den Kohorten der Studie PEDFIC 2 zum Großteil vergleichbar (Tabelle 4-115 bis Tabelle 4-118). Unterschiede zwischen den Kohorten entstehen aufgrund abweichender Vorgaben der Studien PEDFIC 1 und PEDFIC 2 hinsichtlich des Einschlusses der Patienten: Während in die Studie PEDFIC 1 nur Patienten im Alter von > 6 Monaten bis ≤ 18 Jahren eingeschlossen werden konnte, gab es hinsichtlich des Alters der Studienteilnehmer keine Vorgaben in der Studie PEDFIC 2. Vergleichbares galt für den PFIC-Typ: Voraussetzung für die Teilnahme an der

Studie PEDFIC 1 war eine genetisch bestätigte Diagnose von PFIC1 oder PFIC2, für die Studie PEDFIC 2 war kein spezifischer PFIC-Typ vorgeschrieben.

Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie PEDFIC 2 auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienpopulation deckt die vorgesehene Zielpopulation ab und erfüllt die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika. Die Studie wurde an 33 Studienzentren weltweit durchgeführt und über die Hälfte der Studienzentren befand sich in Europa (3 davon in Deutschland).

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-119: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Endpunkt/ Studie	PEDFIC 2
Mortalität	
– Gesamtmortalität	ja
Morbidität	
– Serumgallensäure (s-BA)	ja
– Patienten- und betreuungspersonberichtete Angaben zu Pruritus, Kratzen und Schlafparametern (Albireo PRO/ObsRO)	ja
– Leberparameter	ja
– Wachstumsparameter	ja
– Chirurgische Eingriffe	ja
– Gesamteindruck von Symptomen und Veränderungen (GIS/GIC)	ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
– PedsQL	ja
Sicherheit	
– UE	ja
– SUE	ja
– Milde, moderate und schwere UE	ja
– SMQ „Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber“	ja
– Studienabbruch bzw. Therapieunterbrechung aufgrund eines UE	ja
GIC: Global Impression of Change; GIS: Global Impression of Symptoms; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; ObsRO: Observer Reported Outcome (betreuungspersonberichtetes Ergebnis); PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PRO: Patient-Reported Outcome (patientenberichtetes	

Endpunkt/ Studie	PEDFIC 2
Ergebnis); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); s-BA: serum bile acid (Serumgallensäure); SMQ: Standardized MedDRA Query; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

4.3.2.3.3.1 Zusammenfassung der Ergebnisse aus PEDFIC 2 – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-120: Operationalisierung der Endpunkte – weitere Untersuchungen: PEDFIC 2

Studie	Operationalisierung
PEDFIC 2	Die Operationalisierung der Endpunkte in PEDFIC 2 sind mit Ausnahme der statistischen Analysen, welche aufgrund des einarmigen Studiendesigns im Wesentlichen rein deskriptiv erfolgen, mit denjenigen der Studie PEDFIC 1 identisch. Daher wird auf die folgenden Tabellen in Abschnitt 4.3.1.3.1 hinsichtlich der Operationalisierungen verwiesen: • Gesamtmortalität: Tabelle 4-13 • Serumgallensäure (s-BA): Tabelle 4-15 • Patienten- und betreuungspersonberichtete Angaben zu Pruritus, Kratzen und Schlafparametern (Albireo PRO/ObsRO): Tabelle 4-21 • Leberparameter: Tabelle 4-46 • Wachstumsparameter: Tabelle 4-58 • Chirurgische Eingriffe: Tabelle 4-61 • Gesamteindruck von Symptomen und Veränderungen (GIS/GIC): Tabelle 4-63 • Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL): Tabelle 4-77 • Sicherheit: Tabelle 4-89
GIC: Global Impression of Change; GIS: Global Impression of Symptoms; ObsRO: Observer Reported Outcome (betreuungspersonberichtetes Ergebnis); PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PRO: Patient-Reported Outcome (patientenberichtetes Ergebnis); s-BA: serum bile acid (Serumgallensäure)	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Die Studie PEDFIC 2 gilt aufgrund des Studiendesigns (offen, einarmig) sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als hoch verzerrt. Sie liefert dennoch wichtige Daten zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Odevixibat und wurde auch im Rahmen des Zulassungsprozesses berücksichtigt. Sie ist daher Bestandteil dieses Nutzenbewertungsdossiers. Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im 5. Kapitel der VerFO des G-BA entspricht die randomisierte Studie PEDFIC 1 der Evidenzstufe Ic [3].

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Gesamtmortalität

Es traten keine Todesfälle im Rahmen der Studie PEDFIC 2 auf.

Serumgallensäure (s-BA)

Die Behandlung mit Odevixibat 120 µg/kg/Tag führte sowohl bei Patienten der Kohorte 1 als auch bei Patienten der Kohorte 2 zu einer Reduktion des s-BA-Spiegels zu Woche 24.

Patienten der Kohorte 1, welche Odevixibat bereits in der Studie PEDFIC 1 erhalten hatten und somit die Studie PEDFIC 2 mit verbesserten (d. h. niedrigeren) mittleren s-BA-Spiegeln begannen als behandlungsnaive Patienten, zeigten weitere Reduktionen ihres s-BA-Spiegels von Baseline. Die mittlere Änderung des s-BA-Spiegels von Baseline der Studie PEDFIC 2 zu Woche 24 betrug -10,34 µmol/l bzw. -25,96 µmol/l bei Patienten, die in der Studie PEDFIC 1 40 µg/kg/Tag bzw. 120 µg/kg/Tag Odevixibat erhalten hatten.

Ergänzend wurde für diese Patienten eine Analyse der Veränderung von Baseline der Studie PEDFIC 1 zu Woche 24 der Studie PEDFIC 2 durchgeführt. Sowohl für die Auswertung aller dieser Patienten als auch getrennt nach den ehemaligen Behandlungsgruppen Odevixibat 40 µg/kg/Tag bzw. 120 µg/kg/Tag zeigten sich anhaltende Veränderungen, die im Fall der gepoolten Analyse und für ehemals mit 40 µg/kg/Tag Odevixibat behandelten Patienten statistische Signifikanz erreichten (gepoolte Analyse: -156,4 µmol/l, $p < 0,0001$; Odevixibat 40 µg/kg/Tag: -160,7 µmol/l, $p = 0,0006$; Odevixibat 120 µg/kg/Tag: -150,6 µmol/l; $p = 0,0269$).

Hinsichtlich der behandlungsnaiven Patienten zeigte sich bei Patienten der Kohorte 1, die in der Studie PEDFIC 1 Placebo erhalten hatten, eine mittlere Veränderung von -134,40 µmol/l. In der Kohorte 2 wiesen die Patienten eine mittlere Veränderung von -65,29 µmol/l auf, was einer mittleren Reduktion von 48 % entspricht.

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

Analyse des Anteils positiver Pruritusbewertungen auf Patientenebene über den 24-wöchigen Behandlungszeitraum

Innerhalb der 24-wöchigen Behandlungsperiode führte die Behandlung mit Odevixibat 120 µg/kg/Tag bei Patienten aller Kohorten zu Verbesserungen des Pruritus basierend auf dem Albireo ObsRO.

Patienten der Kohorte 1, die bereits zuvor in der Studie PEDFIC 1 Odevixibat erhalten hatten und im Vergleich zu den behandlungsnaiven Patienten die Studie PEDFIC 2 bereits mit Verbesserungen hinsichtlich des Pruritus begonnen haben, zeigten eine weitere Reduktion der Schwere des Pruritus. Der mittlere Anteil an Patienten mit positiven Pruritusbewertungen lag nach 24-wöchiger Behandlung bei 34 %, wobei deren Anteil bei vormals mit 40 µg/kg/Tag Odevixibat höher war (40 %) im Vergleich zu den mit der Dosis von 120 µg/kg/Tag vorbehandelten Patienten (27 %).

Bei den behandlungsnaiven Patienten war der Anteil der Patienten mit positiven Pruritusbewertungen über die 24-wöchige Behandlungsperiode höher als bei den bereits mit Odevixibat vorbehandelten Patienten. Patienten der Kohorte 1, die in der Studie PEDFIC 1 Placebo erhalten hatten, zeigten einen Anteil von 59 %; bei Patienten der Kohorte 2 betrug der Anteil sogar 67 %.

Die separaten Auswertungen der morgendlichen und abendlichen Scores unterstützten jeweils in allen Kohorten/Patientengruppen die Ergebnisse auf Ebene des kombinierten Scores.

Für die Auswertung des Albireo PRO lagen begrenzte Daten vor, da insgesamt nur 15 Patienten das notwendige Mindestalter für das Ausfüllen des Fragebogens von 8 Jahren aufwiesen. Obwohl die Stichprobengröße begrenzt ist, sind die berichteten Ergebnisse konsistent mit den für den ObsRO berichteten.

Zu Baseline hatten insgesamt 13 der 15 Patienten das PRO-Instrument beantwortet: 6 Patienten aus Kohorte 1 (vormals Odevixibat 40 µg/kg/Tag: 0 Patienten; vormals Odevixibat 120 µg/kg/Tag: 4 Patienten; vormals Placebo: 2 Patienten) und 7 Patienten aus Kohorte 2. Der mittlere Anteil positiver Pruritusbewertungen für mit Odevixibat vorbehandelte Patienten lag zu Woche 24 bei 29 %. Bei den behandlungsnaiven Patienten erreichten ehemalige Placebo-Patienten aus der Studie PEDFIC 1 einen Anteil von 79 % und Patienten der Kohorte 2 sogar einen Anteil von 93 %.

Die Ergebnisse für die morgendlichen und abendlichen Scores unterstützten in allen Kohorten/Patientengruppen diejenigen des kombinierten Scores.

Analyse des Anteils positiver Pruritusbewertungen auf Patientenebene im Verlauf des 24-wöchigen Behandlungszeitraums

Patienten der Kohorte 1, die bereits zuvor in der Studie PEDFIC 1 Odevixibat erhalten hatten und im Vergleich zu den behandlungsnaiven Patienten die Studie PEDFIC 2 bereits mit verbesserten Pruritus-Symptomen begonnen haben, zeigten eine weitere Verbesserungen ihrer Symptomatik zu Woche 24.

Die Verbesserung der Pruritus-Symptome setzte bei allen behandlungsnaiven rasch ein, d. h. innerhalb der ersten 4 Wochen der Behandlung, mit einer weiteren Verbesserung bis hin zu Woche 24. Für Patienten der Kohorte 2 lagen nach den ersten 12 Behandlungswochen nur begrenzte Daten vor.

Die separaten Auswertungen der morgendlichen und abendlichen Scores unterstützten jeweils in allen Kohorten/Patientengruppen die Ergebnisse auf Ebene des kombinierten Scores.

Von der Betreuungsperson berichteter Kratzschweregrad basierend auf dem ObsRO

In Übereinstimmung mit den beobachteten Anteilen der positiven Pruritusbewertungen auf Patientenebene zeigte sich auch bei allen Patientengruppen der Kohorten 1 und 2 Verbesserungen des Kratzschweregrads.

Patienten der Kohorte 1, die bereits zuvor in der Studie PEDFIC 1 Odevixibat erhalten hatten und im Vergleich zu den behandlungsnaiven Patienten die Studie PEDFIC 2 bereits mit verbesserten Pruritus-Symptomen begonnen haben, zeigten eine weitere Verbesserungen ihrer Symptomatik zu Woche 24.

Mit Odevixibat vorbehandelte Patienten zeigten weitere Reduktionen des Kratzschweregrads. Die mittleren Änderung von Baseline der Studie PEDFIC 2 zu Woche 24 betrugen -0,60 (Odevixibat 40 µg/kg/Tag in der Studie PEDFIC 1) bzw. -0,44 (Odevixibat 120 µg/kg/Tag in der Studie PEDFIC 1). Bei einer gepoolten Analyse aller mit Odevixibat vorbehandelten Patienten dieser Kohorte zeigten sich zu Woche 24, 48 bzw. 60 folgende Veränderungen: -0,45, -0,52 bzw. -0,75. Somit ergibt sich eine nachhaltige Wirkung von Odevixibat auf den Kratzschweregrad.

Ergänzend wurde für diese Patienten eine Analyse der Veränderung von Baseline der Studie PEDFIC 1 zu Woche 24 der Studie PEDFIC 2 durchgeführt. Sowohl für die Auswertung aller dieser Patienten als auch getrennt nach den ehemaligen Behandlungsgruppen Odevixibat 40 µg/kg/Tag bzw. 120 µg/kg/Tag zeigten sich anhaltende und statistisch signifikante Veränderungen (gepoolte Analyse: -1,55, $p < 0,0001$; Odevixibat 40 µg/kg/Tag: -1,44, $p = 0,0005$; Odevixibat 120 µg/kg/Tag: -1,70; $p = 0,0011$).

Die behandlungsnaiven Patienten zeigten bereits kurz nach Beginn der Therapie mit Odevixibat Verbesserungen der Kratz-Scores. Zu Woche 4 betrug die mittlere Veränderung -0,94, zu Woche 24 -1,17, zu Woche 48 -1,36 und zu Woche 60 -1,06, wobei zu Woche 60 für weniger als 20 % der Patienten Daten verfügbar waren.

Die Ergebnisse für die morgendlichen und abendlichen Scores unterstützten in allen Kohorten/Patientengruppen diejenigen des kombinierten Scores.

Vom Patienten berichteter Pruritusschweregrad basierend auf dem PRO

Unter den 13 Patienten im Alter von ≥ 8 Jahren, welche den Albireo PRO zu Baseline aufgefüllt haben, zeigten sich in Übereinstimmung mit dem mittels des ObsRO berichteten Kratzschweregrads Verbesserungen hinsichtlich des Pruritusschweregrades: Nach 24 Wochen betrugen die mittleren Veränderungen -0,67 für mit Odevixibat vorbehandelte Patienten der Kohorte 1 und -1,11 für Patienten der Kohorte 2. Zu Woche 24 lagen für diese Analyse keine Daten für ehemalige Placebo-Patienten der Kohorte 1 vor.

Die separaten Auswertungen der morgendlichen und abendlichen Scores unterstützten jeweils in allen Kohorten/Patientengruppen die Ergebnisse auf Ebene des kombinierten Scores.

Schlafparameter

Analog zu den Verbesserungen hinsichtlich des Pruritus führte die Behandlung mit Odevixibat auch zu Verbesserungen des Schlafes der Patienten basierend auf dem ObsRO.

Mit Odevixibat in der Studie PEDFIC 1 vorbehandelte Patienten zeigten weitere Verbesserungen für die meisten Schlafparameter. Die Ergebnisse einer gepoolten Analyse der mit Odevixibat vorbehandelten Patienten zeigen folgendes: Der Anteil der Tage, bei denen Hilfe beim Einschlafen benötigt wurde, reduzierte sich um 10,8 % zu Woche 24 und um 21,4 % zu Woche 48. Auch die Veränderung der Anteile für die Tage mit Notwendigkeit der Beruhigung in der Nacht (-10,1 % bzw. -12,5 %), für die Tage, an denen eine Betreuungsperson beim Patienten schlafen muss (-7,1 % bzw. -10,6 %), für die Tage, an denen Blut aufgrund von Kratzen gesehen wird (-4,6 % bzw. -5,3 %), und für die Tage, an denen schlafinduzierende Medikamente genommen werden müssen (-7,7 % bzw. -9,0 %), zeigte sich ein anhaltender positiver Effekt von Odevixibat. Gleiches gilt für die Müdigkeit am Tag, welche sich zu beiden Zeitpunkten reduzierte (-0,27 bzw. -0,28), sowie die Häufigkeit des nächtlichen Erwachens (-4,2 bzw. -5,3).

Die behandlungsnaiven Patienten zeigten eine schnelle und im Allgemeinen größere Verbesserung als die mit Odevixibat vorbehandelten Patienten. Die Ergebnisse einer gepoolten Analyse aller behandlungsnaiven Patienten zeigen folgendes: Der Anteil der Tage, bei denen Hilfe beim Einschlafen benötigt wurde, reduzierte sich um 34,2 % zu Woche 24 und um 50,6 % zu Woche 48. Auch die Veränderung der Anteile für die Tage mit Notwendigkeit der Beruhigung in der Nacht (-20,0 % bzw. -41,1 %), für die Tage, an denen eine Betreuungsperson beim Patienten schlafen muss (-15,6 % bzw. -26,1 %), für die Tage, an denen Blut aufgrund von Kratzen gesehen wird (-18,3 % bzw. -15,5 %), und für die Tage, an denen schlafinduzierende Medikamente genommen werden müssen (-3,7 % bzw. -12,3 %), zeigte sich ein anhaltender positiver Effekt von Odevixibat. Gleiches gilt für die Müdigkeit am Tag, welche sich zu beiden Zeitpunkten reduzierte (-0,91 bzw. -1,13), sowie die Häufigkeit des nächtlichen Erwachens (-1,8 bzw. -5,9).

Für den PRO und Angaben zu den Schlafparametern liegen wiederum nur begrenzte Daten vor. Diese decken sich mit den mittels des ObsRO beobachteten Ergebnissen.

Leberparameter

Im Allgemeinen zeigten auch die biochemischen Leberparameter im Einklang mit der Reduktion des s-BA-Spiegels Verbesserungen oder stabilisierten sich im Verlauf der Langzeitbehandlung mit Odevixibat. Über alle Kohorten hinweg zeigt sich eine gewisse Variabilität der mittleren Veränderungen über die Zeit. Diese ist auf individuelle Patienten mit vorübergehenden Erhöhungen dieser Parameter, welche normalerweise innerhalb der nächsten 1 oder 2 Studienvisiten zurückgingen.

Bei mit Odevixibat vorbehandelten Patienten der Kohorte 1 verbesserte sich die Serum-ALT-Konzentration weiter im Verlauf der Studie von Woche 12 (-13,2 U/l) bis Woche 60 (-25,7 U/l) im Vergleich zu Baseline. Die mittleren Veränderungen des Gesamtbilirubins waren zu allen Messzeitpunkten gering (0,52 bis 5,72 U/l) mit Ausnahme von Woche 48 in der aufgrund eines Ausreißers (1 Patient wies einen Wert von 274,5 µmol/l auf; dieser Patient zeigte im Verlauf der Studie generell auffällig erhöhte Werte) eine mittlere Veränderung um 12,6 µmol/l beobachtet wurde.

In der Gruppe der behandlungsnaiven Patienten traten zu Woche 12 (19,8 U/l) und zu Woche 24 (14,3 U/l) Erhöhungen der ALT auf, während zu Woche 48 eine mittlere Reduktion um -15,5 U/l beobachtet wurde. Die Erhöhungen zu Woche 12 und 24 sind auf einige wenige Patienten zurückzuführen, welche signifikante Erhöhungen der ALT zu diesen Messzeitpunkten aufwiesen. Hinsichtlich des Gesamtbilirubins zeigten sich bis Woche 60 durchgängig Reduktionen in der Gruppe der behandlungsnaiven Patienten.

Bei Betrachtung der individuellen Patientendaten zu PELD/MELD zeigte sich, dass diese im Verlauf der Zeit unter der Behandlung mit Odevixibat stabil waren mit nur geringer Variabilität. Isolierte Fälle von Erhöhungen von Laborparametern und/oder des Gewichts führten aufgrund der dem PELD zugrundeliegenden Formel hier teilweise bei einigen Patienten zu Erhöhungen. Insgesamt lagen die PELD-Scores zu Baseline in einem Bereich von -10,8 bis 16,1 und unter der Behandlung mit Odevixibat mit einem Bereich von -10,9 bis 14,7 in einer ähnlichen Größenordnung wie zu Baseline. Der Großteil der Patienten im Alter von < 12 Jahren wiesen PELD-Scores unter 0 zu jedem Messzeitpunkt auf, was auf eine geringfügige bis keine Veränderung des Schweregrades der Lebererkrankung hindeutet. Patienten mit PELD-Scores über 0 während der Behandlung hatten auch zu Baseline meist bereits Werte über 0. Auch für den MELD-Score lagen die Werte zu Baseline bzw. unter der Behandlung jeweils in einer ähnlichen Größenordnung: 6,9 bis 13,4 bzw. 6,4 bis 19,0.

Bezüglich des APRI-Scores waren die mittleren Veränderungen von Baseline zu Woche 24 für alle Patientengruppen gering: -0,01 für alle mit Odevixibat vorbehandelten Patienten, -0,075 für mit Placebo vorbehandelte Patienten und 0,096 für Patienten der Kohorte 2. Ergänzend ist anzumerken, dass insgesamt 3 Patienten (1 Patient mit Odevixibat 120 µg/kg/Tag vorbehandelt, 2 Patienten aus Kohorte 2) bereits zu Baseline erhöhte APRI-Scores, die auch zum letzten für diese Patienten verfügbaren Messzeitpunkt (Woche 12) weiterhin erhöht waren. Vergleichbar mit dem APRI-Score waren auch die Veränderungen des FIB-4-Score von Baseline zu Woche 24 gering: 0,03 für alle mit Odevixibat vorbehandelten Patienten, 0,02 für mit Placebo vorbehandelte Patienten und 0,04 für Patienten der Kohorte 2.

Für den Fibroscan® liegen nur wenige Daten für die Veränderung von Baseline zu Woche 24 vor: Über alle Patientengruppen hinweg standen Daten für insgesamt 8 Patienten zur Verfügung (6 Patienten aus Kohorte 1, 2 Patienten aus Kohorte 2), so dass hier keine relevanten Aussagen ableitbar sind.

Wachstumsparameter

Verbesserungen hinsichtlich des Wachstums zeigten sich in allen Patientengruppen der Kohorten 1 und 2. Mit Odevixibat vorbehandelte Patienten zeigte sich bezüglich der Größe eine Verbesserung des Z-Scores zu Woche 24 um 0,34 mit weiteren Verbesserungen zu Woche 48 (0,47) und Woche 60 (0,49). Bezüglich der Z-Scores des Gewichts treten ebenfalls Verbesserungen zu Woche 24, 48 bzw. 60 auf (0,21, 0,13 bzw. 3,0). Auch bei den behandlungsnaiven Patienten zeigen sich Verbesserungen der Z-Scores von Größe bzw. Gewicht: 0,20 bzw. 0,18 zu Woche 24, 0,59 bzw. 0,59 zu Woche 48 sowie 0,70 bzw. 0,87 zu Woche 60.

Chirurgische Eingriffe

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

Gesamteindruck von Symptomen und Veränderungen (GIS/GIC)

Die Ergebnisse des CaGIC und des CaGIS deuteten in allen Patientengruppen der Kohorten 1 und 2 auf Verbesserungen hinsichtlich des Kratzens und des Schlafes hin.

Mit Odevixibat vorbehandelte Patienten der Kohorte 1 zeigten Verbesserungen des CaGIC bei 63 % der Patienten für Kratzen und Schlaf zu Woche 4, bei 87 % der Patienten für Kratzen und Schlaf zu Woche 12 und bei 79 % der Patienten für Kratzen und Schlaf zu Woche 24.

Patienten der Kohorte 1, die in der Studie PEDFIC 1 Placebo erhalten hatten, zeigten für Kratzen und Schlaf zu Woche 4 eine Verbesserung bei 81 %, zu Woche 12 bei 79 % und zu Woche 24 bei 82 % der Patienten. Für Patienten der Kohorte 2 lagen die jeweiligen Anteile bei 91 %, 73 % bzw. 33 %. Hierbei ist zu ergänzen, dass zu Woche 24 nur Daten für 3 Patienten vorlagen.

Die Ergebnisse für den CGIC und CGIS deuteten ebenfalls auf Verbesserung in allen Patientengruppen der Kohorten 1 und 2 für Kratzen und Schlaf im Verlauf der Zeit hin.

Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)

Die betreuungspersonberichteten Gesamtscores des PedsQL zeigten zu Woche 24 eine geringe Verringerung (Verschlechterung) in der Gruppe der mit Odevixibat vorbehandelten Patienten, wobei die Daten auf einer kleinen Stichprobe von einem Drittel der Patienten in dieser Gruppe beruhen. Bei mit Odevixibat 40 µg/kg/Tag vorbehandelten Patienten war dieser Verringerung geringer ausgeprägt. Behandlungsnaive Patienten zeigten zum selben Messzeitpunkt eine Verbesserung. Für die Angaben zur Lebensqualität der Familie wurden allerdings Verbesserung in allen Patientengruppen der Kohorten 1 und 2 beobachtet. Für den durch die Patienten auszufüllen Teil des PedsQL liegen aufgrund des Alters der Patienten analog zum Albireo PRO nur wenige Daten vor. Diese zeigen in einigen Domänen Verbesserungen, in anderen Domänen Verschlechterungen zu Woche 24.

Sicherheit

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

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

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Da es sich bei der Studie PEDFIC 2 um eine offene einarmige Studie handelt, wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-121: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Publikation [Quelle]	Registriereintrag [Quelle]	Studienprotokoll [Quelle]	Studienbericht [Quelle]
PEDFIC 1	---	- Clinicaltrials.gov NCT03659916 [35] - EUCTR 2017-002325-38 [36] - ICTRP 2017-002325-38 [37] - NCT03659916 [38]	An Open-label Extension Study to Evaluate Long-term Efficacy and Safety of A4250 in Children with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Types 1 and 2 (PEDFIC 2) [41]	Interim Clinical Study Report: An Open-label Extension Study to Evaluate Long-term Efficacy and Safety of A4250 in Children with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Types 1 and 2 (PEDFIC 2) [39] Addendum to Interim Clinical Study Report A4250-008 (PEDFIC 2) [40]

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für die Nutzenbewertung von Odevixibat liegen für die vorliegende Indikation „Behandlung von progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase (PFIC)“ die Studien PEDFIC 1 und PEDFIC 2 vor. Bei der Studie PEDFIC 1 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte Phase III-Studie. Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im 5. Kapitel der Verfo des G-BA entspricht die randomisierte Studie PEDFIC 1 der Evidenzstufe Ib [3]. Die Studie PEDFIC 2 ist eine offene einarmige Studie der Phase III, gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im

5. Kapitel der Verfo des G-BA entspricht die Studie PEDFIC 2 der Evidenzstufe Ic [3]. Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch die geforderte systematische Suche in Studienregistern bestätigt (Abschnitt 4.2.3.3).

In der RCT PEDFIC 1 wurden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit erhoben. Die Umsetzung der Verblindung und des ITT-Prinzips war adäquat. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit ist die Aussagekraft der Studien als hoch einzustufen. Das Verzerrungspotenzial war sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene niedrig, die Studienqualität hoch und die für die Bewertung herangezogenen Endpunkte valide.

Auch in der Studie PEDFIC 2 wurden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit erhoben. Die Studie PEDFIC 2 gilt aufgrund des Studiendesigns (offen, einarmig) sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als hoch verzerrt. Sie liefert dennoch wichtige Daten zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Odevixibat und wurde auch im Rahmen des Zulassungsprozesses berücksichtigt. Sie ist daher Bestandteil dieses Nutzenbewertungsdossiers.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*

- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

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

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

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

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

Endpunktkategorie Mortalität

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

Betrachtet man ergänzend die Daten der Studie PEDFIC 2, in der mehr als ein Drittel der Patienten bereits für mehr als 48 Wochen Odevixibat erhalten haben (ca. 30 % sogar bereits für mindestens 60 Wochen), so sind auch in diesem weiteren Studienzeitraum keine Todesfälle aufgetreten. Setzt man diese Daten in Relation mit der bisher umfangreichsten Erhebung zum natürlichen Krankheitsverlauf bei Patienten mit PFIC Typ 1 und Typ 2 (NAPPED), in deren Rahmen während des Follow-Ups bereits 6 % der Patienten verstorben sind, so zeichnet sich für die Behandlung mit Odevixibat hier ein positiver Trend ab [6; 7].

Endpunktkategorie Morbidität

Für die Endpunktkategorie Morbidität werden nachfolgend Ergebnisse zu den Endpunkten „Serumgallensäure (s-BA)“, „Patienten- und betreuungspersonberichtete Angaben zu Pruritus, Kratzen und Schlafparametern (Albireo PRO/ObsRO)“, „Leberparameter“, „Wachstumsparameter“, „Chirurgische Eingriffe“ und „Gesamteindruck von Symptomen und Veränderungen (GIS/GIC)“ dargestellt.

Serumgallensäure (s-BA)

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

Ergänzend zur Analyse des kombinierten Endpunktes sind die beiden Einzelkomponenten (70%ige Verringerung des s-BA-Spiegels von Baseline zu EOT sowie Erreichen eines s-BA-Spiegels von $< 70 \mu\text{mol/l}$ nach einer Behandlungsphase von 24 Wochen) jeweils separat ausgewertet worden. Die Analyse der beiden Einzelkomponenten bestätigte die Ergebnisse der Hauptanalyse. Außerdem wurden noch die Veränderungen des s-BA-Spiegels über die Zeit gemessen, welche die Ergebnisse des primären Endpunktes ebenfalls bestätigten. Zum Ende der Behandlung lag die Mittelwertdifferenz ($\mu\text{mol/l}$) für den Vergleich Odevixibat $40 \mu\text{g/kg/Tag}$ vs. Placebo bei -144,81 (95 %-KI: [-228,15; -61,46]). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,005$) und das Hedges' g lag vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs (-4,03; 95 %-KI: [-5,22; -2,84]), so dass es sich hierbei um einen relevanten Unterschied handelt. Für den Vergleich Odevixibat $120 \mu\text{g/kg/Tag}$ vs. Placebo zeigte sich ein ähnliches Ergebnis: Hier lag die Mittelwertdifferenz bei -95,25 (95 %-KI: [-182,77; -7,73]). Auch für diese Dosierung war der Unterschied statistisch signifikant ($p = 0,0168$) und das Hedges' g lag vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs (-2,56; 95 %-KI: [-3,51; -1,61]).

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

Der prognostische Wert des s-BA-Spiegels hinsichtlich des Überlebens der Patienten mit ihrer nativen Leber wurde für Patienten mit pädiatrischer familiärer intrahepatischer Cholestase vom Typ 1 und Typ 2 (PFIC1 bzw. PFIC2) bereits in einer Analyse zum natürlichen Krankheitsverlauf untersucht und bestätigt [6; 7]. Niedrige s-BA-Spiegel sind im Rahmen dieser Analyse mit einer größeren Wahrscheinlichkeit für ein Überleben der Patienten mit ihrer nativen Leber assoziiert gewesen [6; 7]. Dies unterstreicht die Wichtigkeit der Senkung der s-BA-Spiegel für PFIC-Patienten. Der s-BA-Spiegel steht mit der Pathogenese und dem Verlauf der Erkrankung in unmittelbarem Zusammenhang und hat eine direkte Relevanz für den Patienten.

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

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

Mit Hilfe des von Albireo entwickelten Instruments Albireo PRO/ObsRO soll mittels patienten- und betreuungspersonberichteter Items zu den Parametern Pruritus, Kratzen und Schlaf der Einfluss von PFIC bzw. der Einfluss einer pharmakologischen Behandlung auf die PFIC-Symptomatik untersucht werden. Es handelt sich hierbei um ein valides und reliables Instrument zur Erhebung patientenrelevanter Parameter [8].

Analyse der positiven Pruritusbewertungen

Der sekundäre Hauptendpunkt der Studie PEDFIC 1 war der Anteil positiver Pruritusbewertungen auf Patientenebene über den 24-wöchigen Behandlungszeitraum basierend auf dem Albireo ObsRO. Für diesen Endpunkt zeigten sich für beide Dosen Odevixibat im Vergleich zu Placebo statistisch signifikante Verbesserungen des Pruritus. Der mittlere Anteil (LS Means) positiver Pruritusbewertungen auf Patientenebene betrug 58,3 % bzw. 51,8 % in der Odevixibat-Gruppe mit 40 µg/kg/Tag bzw. 120 µg/kg/Tag verglichen mit 30,1 % in der Placebo-Gruppe. Die Mittelwertdifferenz für den Vergleich Odevixibat 40 µg/kg/Tag vs. Placebo war statistisch signifikant (LS Mean Differenz: 28,2; p = 0,0019) und das Hedges' g lag mit 3,20 (95 %-KI: [2,29; 4,10]) vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs. Somit ist der Unterschied hier statistisch signifikant und relevant. Für den Vergleich Odevixibat 120 µg/kg/Tag vs. Placebo gilt diese Aussage ebenfalls: Hier war die Mittelwertdifferenz auch statistisch signifikant (LS Mean Differenz: 21,7; p = 0,0163) und das Hedges' g lag mit 2,34 (95 %-KI: [1,52; 3,15]) außerhalb des Irrelevanzbereichs. Die ergänzend durchgeführten Analysen zu Woche 4 und Woche 12 bestätigen diese Ergebnisse.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Studie PEDFIC 2

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

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

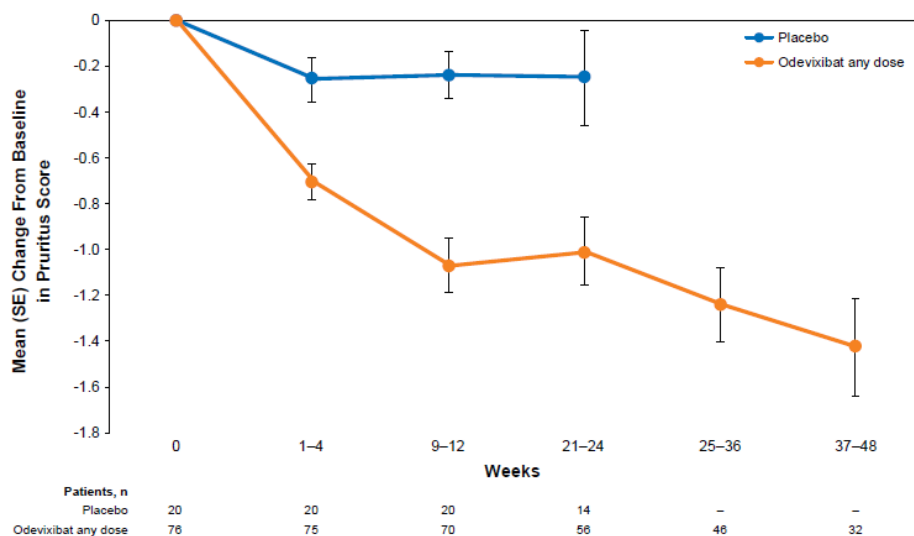


Abbildung 4-6: Mittlere Veränderung des Kratzschweregrads von Baseline im zeitlichen Verlauf, gepoolte Analyse aus den Studien PEDFIC 1 und PEDFIC 2

Abkürzungen: SE: Standard Error (Standardfehler)

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

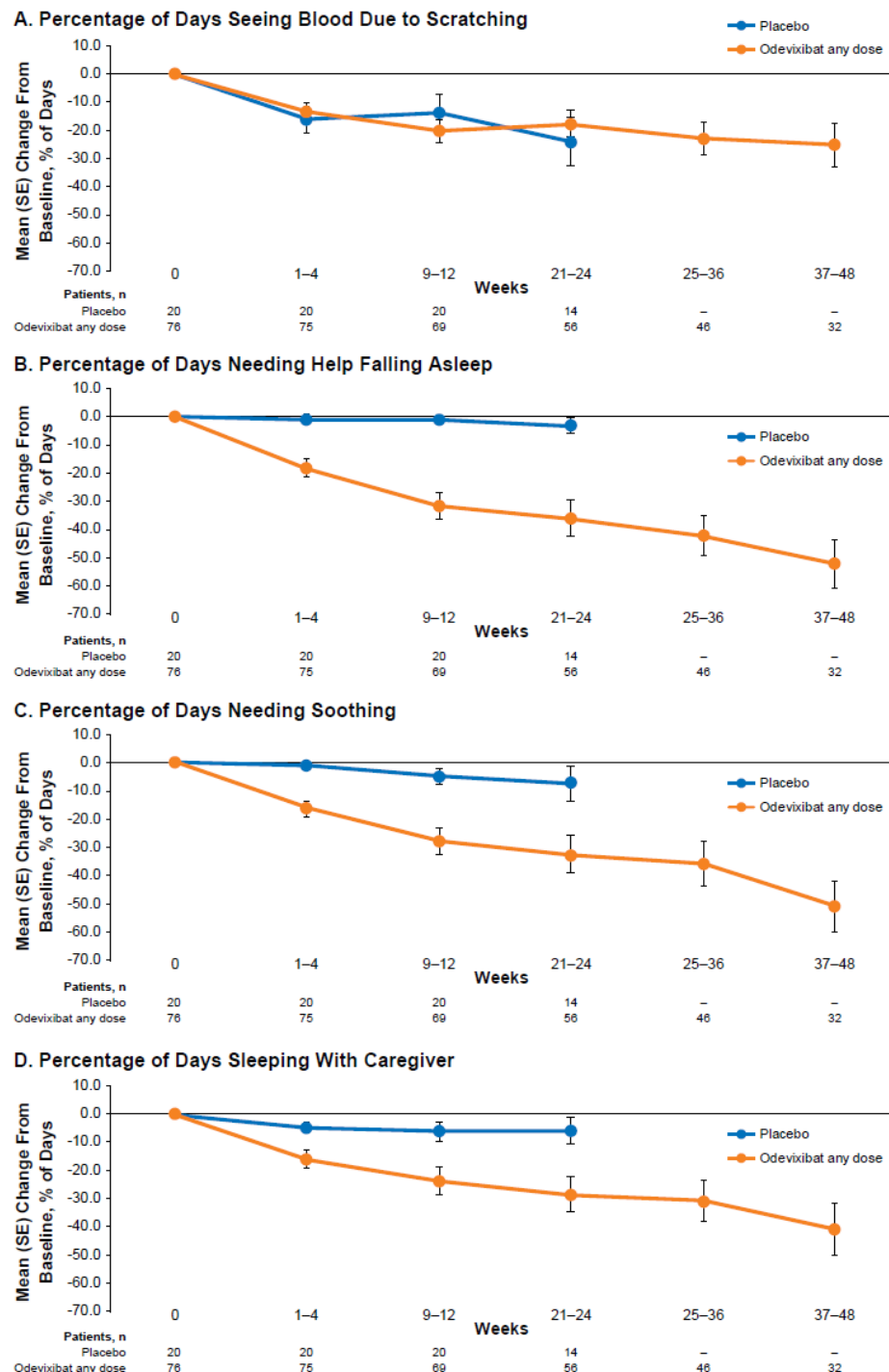


Abbildung 4-7: Mittlere Veränderung der Schlafparameter von Baseline im zeitlichen Verlauf, gepoolte Analyse aus den Studien PEDFIC 1 und PEDFIC 2
Abkürzungen: SE: Standard Error (Standardfehler)

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

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

Leberparameter

Biochemische Leberparameter

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

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

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

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

Setzt man diese Daten in Relation zu den bereits erwähnten Daten zum natürlichen Krankheitsverlauf aus NAPPED, stellt man insbesondere im Hinblick auf das Gesamtbilirubin und die AST-Konzentration fest, dass die Studienpopulation in PEDFIC 1 und die Populationen aus den NAPPED-Auswertungen hier nahezu identisch sind. Hinsichtlich des Alters und der untersuchten PFIC-Typen überlappen sich die Studien ebenfalls. Dies legt eine gewisse Vergleichbarkeit der Populationen hinsichtlich des Gesundheitszustandes der Leber nahe, so dass die Daten aus NAPPED geeignet sind für die darin beobachteten Ereignisse wie Tod oder chirurgische Eingriffe zum Zweck der Kontextualisierung für die Studie PEDFIC 1 herangezogen zu werden [6; 7].

Leberpathologie

Die Ergebnisse zu folgenden Parametern werden unter diesem Endpunkt zusammengefasst:

- PELD für Patienten bis 12 Jahre/MELD für Patienten ab 13 Jahren
- APRI- und FIB-4-Score
- Fibroscan® (Parameter der Leberfibrose), sofern möglich

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

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

Studie PEDFIC 2

Im Allgemeinen zeigten auch die biochemischen Leberparameter im Einklang mit der Reduktion des s-BA-Spiegels Verbesserungen oder stabilisierten sich im Verlauf der Langzeitbehandlung mit Odevixibat. Dies konnte sowohl bei den behandlungsnaiven Patienten als auch bei den bereits mit Odevixibat in der Studie PEDFIC 1 vorbehandelten Patienten beobachtet werden. Über alle Kohorten hinweg zeigt sich eine gewisse Variabilität der mittleren Veränderungen über die Zeit. Diese ist auf individuelle Patienten mit vorübergehenden Erhöhungen dieser Parameter, welche normalerweise innerhalb der nächsten 1 oder 2 Studienvisiten zurückgingen. Bei Betrachtung der individuellen Patientendaten zu PELD/MELD zeigte sich, dass diese im Verlauf der Zeit unter der Behandlung mit Odevixibat

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

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

Wachstumsparameter

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

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

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

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

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

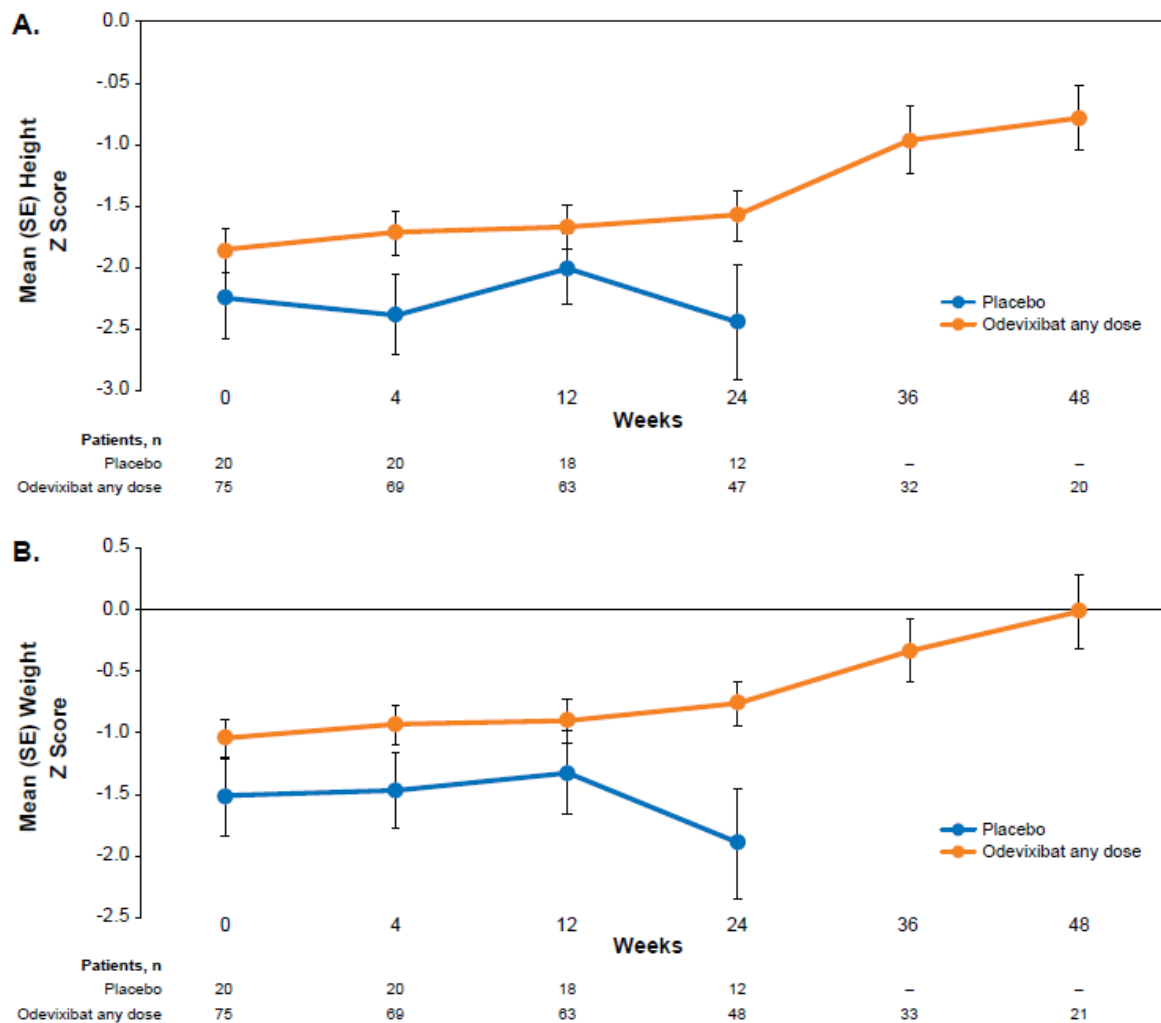


Abbildung 4-8: Mittlere Veränderung der Z-Scores für Größe und Gewicht von Baseline im zeitlichen Verlauf, gepoolte Analyse aus den Studien PEDFIC 1 und PEDFIC 2

Abkürzungen: SE: Standard Error (Standardfehler)

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

Chirurgische Eingriffe

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

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

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

Gesamteindruck von Symptomen und Veränderungen (GIS/GIC)

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

Für die Erhebung wurden die Skalen PGIS und PGIC verwendet.

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

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

Für die Erhebung wurden die Skalen CaGIS und CaGIC verwendet.

Hinsichtlich der Kratzsymptome zeigten die für die CaGIC und CaGIS berichteten Ergebnisse im Laufe der Zeit Verbesserungen unter der Behandlung mit Odevixibat bei Kratzanfällen und stimmen mit den berichteten Änderungen der Kratz-Scores basierend auf dem Albireo ObsRO

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

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

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

Für die Erhebung wurden die Skalen CGIS und CGIC verwendet.

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

für den CGIC zu Woche 24 in allen Behandlungsarmen identisch, so dass keine statistische Analyse möglich war.

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

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

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

Endpunktkategorie Lebensqualität

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

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

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

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

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

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

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

Endpunktkategorie Sicherheit

Studie PEDFIC 1

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

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

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

Die meisten UE waren von milder bis moderater Intensität. Ereignisse von schwerer Intensität wurden bei 3 Patienten (7 %) berichtet, die Odevixibat erhielten, davon 1 Patient (4 %) in der Gruppe mit 40 µg Odevixibat/kg/Tag und 2 Patienten (11 %) in der Gruppe mit 120 µg Odevixibat/kg/Tag. Von den Patienten der Placebo-Gruppe berichteten insgesamt 2 Patienten

(10 %) von schweren UE. Das relative Risiko der schweren UE unter Odevixibat 40 µg/kg/Tag betrug 0,43 (95 %-KI: [0,043; 4,444]; $p = 0,2412$) bzw. 1,05 (95 %-KI: [0,164; 6,739]; $p = 0,5216$) unter Odevixibat 120 µg/kg/Tag. Somit bestand kein statistisch signifikanter Unterschied für das Auftreten schwerer UE zwischen Odevixibat und Placebo.

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

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

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

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

Gepoolte Analyse der Studien PEDFIC 1 und PEDFIC 2

Bezüglich der Sicherheit liegt eine gepoolte Analyse aller mit Odevixibat behandelten Patienten der Studien PEDFIC 1 und PEDFIC 2 vor. Die Art und Häufigkeit der aufgetretenen UE und SUE war konsistent über alle Studien der Phase 3 hinweg. Es wurden weder Todesfälle beobachtet noch traten neue UE von besonderem Interesse (wie klinisch relevante Diarrhöe oder Defizienz fettlöslicher Vitamine, die auf entsprechende Supplementation nicht anspricht) oder Leberdekompressionsereignisse oder schwere Arzneimittel-bedingte Hepatoxizitäts-

Ereignisse (gemäß SMQ) auf. Beobachtete hepatische Ereignisse standen nach Beurteilung des Data Safety Monitoring Boards nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation und ihre Häufigkeit veränderte sich im Verlauf der Studien nicht. In der Studie PEDFIC 2 traten keine neuen Sicherheitssignale auf, insgesamt waren die beobachteten Daten zwischen beiden Studien konsistent.

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

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

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

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-122: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit PFIC ab einem Alter von 6 Monaten	Beträchtlich
PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Neben der RCT PEDFIC 1 wird im Rahmen dieses Nutzenbewertungsdossiers auch die offene einarmige Studie PEDFIC 2 vorgelegt. Bei dieser handelt es sich zum einen um die Extensionsstudie zur Studie PEDFIC 1, zum anderen werden auch neue Patienten für die Teilnahme rekrutiert (z. B. Patienten über 18 Jahre sowie Patienten mit einem anderen PFIC-Typ als PFIC1 oder PFIC2). Mit einer Behandlungsdauer von 72 Wochen liefert die Studie PEDFIC 2 wichtige Daten zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Odevixibat. Sie wurde auch im Rahmen des Zulassungsprozesses durch die EMA berücksichtigt

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. Schulz, K. F., Altman, D. G., Moher, D. & Group, C. 2010. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*, 340, c332.
5. Des Jarlais, D. C., Lyles, C., Crepaz, N. & Group, T. 2004. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am. J. Public Health*, 94, 361-6.
6. van Wessel, D. B. E., Thompson, R. J., Gonzales, E., Jankowska, I., Sokal, E., Grammatikopoulos, T., Kadaristiana, A., Jacquemin, E., Spraul, A., Lipinski, P., Czubkowski, P., Rock, N., Shagrani, M., Broering, D., Algoufi, T., Mazhar, N., Nicastro, E., Kelly, D. A., Nebbia, G., Arnell, H., Bjorn, F., Hulscher, J. B. F., Serranti, D., Arikan, C., Polat, E., Debray, D., Lacaille, F., Goncalves, C., Hierro, L., Munoz Bartolo, G., Mozer-Glassberg, Y., Azaz, A., Breclj, J., Dezsofi, A., Calvo, P. L., Grabhorn, E., Sturm, E., van der Woerd, W. J., Kamath, B. M., Wang, J. S., Li, L., Durmaz, O., Onal, Z., Bunt, T. M. G., Hansen, B. E., Verkade, H. J., course, N. A., Prognosis of, P. & Effect of biliary Diversion, c. 2020. Genotype correlates with the natural history of severe bile salt export pump deficiency. *Journal of hepatology*, 73, 84-93.
7. 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., Lipinski, 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., Arikan, C., Debray, D., Lacaille, F., Goncalves, C., Hierro, L., Munoz Bartolo, G., Mozer-Glassberg, Y., Azaz, A., Breclj, J., Dezsofi, A., Luigi Calvo, P., Krebs-Schmitt, D., Hartleif, S., van der Woerd, W. L., Wang, J. S., Li, L. T., Durmaz, O., Kerkar, N., Horby Jorgensen, 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*.
8. Albireo AB 2020. Patient- and Observer-Reported Outcome - Pruritus Measures: Summary of Measurement Characteristics (Evidence Dossier).
9. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz (BJV) 2019. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
10. IGWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2020. Allgemeine Methoden, Version 6.0; Stand: 05.11.2020. <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-024.
12. Albireo AB 2021. Zusatzanalysen der Wirksamkeitsendpunkte der Studie PEDFIC 1.
13. Albireo AB 2021. Zusatzanalysen der Sicherheitsendpunkte der Studie PEDFIC 1.
14. Alissa, F. T., Jaffe, R. & Shneider, B. L. 2008. Update on progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 46, 241-52.
15. Davit-Spraul, A., Gonzales, E., Baussan, C., Jacquemin, E., 2009. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Orphanet journal of rare diseases*, 4.
16. Gunaydin, M. & Bozkurter Cil, A. T. 2018. Progressive familial intrahepatic cholestasis: diagnosis, management, and treatment. *Hepat. Med.*, 10, 95-104.
17. Lurz, E. & Bufler, P. 2021. Neonatale Cholestase. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 169, 275-89.
18. Baker, A., Kerkar, N., Todorova, L., Kamath, B. M. & Houwen, R. H. J. 2019. Systematic review of progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.*, 43, 20-36.
19. 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.
20. 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.
21. Kremer, A. E., Beuers, U., Oude-Elferink, R. P. & Pusch, T. 2008. Pathogenesis and treatment of pruritus in cholestasis. *Drugs*, 68, 2163-82.
22. Whittington, P. F. & Whittington, G. L. 1988. Partial external diversion of bile for the treatment of intractable pruritus associated with intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology*, 95, 130-6.
23. clinicaltrials.gov Registereintrag 2018. This Study Will Investigate the Efficacy and Safety of A4250 in Children With PFIC 1 or 2. *NCT03566238*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03566238>.
24. EU-CTR Registereintrag 2018. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Demonstrate Efficacy and Safety of A4250 in Children with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Types 1 and 2 (PEDFIC 1). 2017-002338-21. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-002338-21/SE>.
25. ICTRP Registereintrag 2018. A study to determine if A4250 is safe and can be used to treat children with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Types 1 and 2.

- EUCTR2017-002338-21-NL.*
<https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002338-21-NL>.
26. ICTRP Registereintrag 2018. This Study Will Investigate the Efficacy and Safety of A4250 in Children With PFIC 1 or 2 PEDFIC 1. *NCT03566238*.
<https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03566238>.
 27. Albireo AB 2020. Clinical Study Report A4250-005 (PEDFIC 1).
 28. Vollset SE, H. K., Elashoff RM, 1991. Fast Computation of Exact Confidence Limits for the Common Odds Ratio in a Series of 2×2 Tables. *Journal of the American Statistical Association.*, 86, 404-9.
 29. Greenland, S. & Robins, J. M. 1985. Estimation of a common effect parameter from sparse follow-up data. *Biometrics*, 41, 55-68.
 30. Chou, R. & Wasson, N. 2013. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann Intern Med*, 158, 807-20.
 31. Lin, Z. H., Xin, Y. N., Dong, Q. J., Wang, Q., Jiang, X. J., Zhan, S. H., Sun, Y. & Xuan, S. Y. 2011. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology*, 53, 726-36.
 32. Varni, J. W., Seid, M. & Rode, C. A. 1999. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Medical care*, 37, 126-39.
 33. Mapi Research Trust. 2017. Scoring and Scaling of the Pediatric Quality Of Life Inventory™. . <https://www.pedsqol.org/PedsQL-Scoring.pdf>. letzter Zugriff 03.06.2021.
 34. Albireo AB 2019. CLINICAL STUDY PROTOCOL A4250-005.
 35. clinicaltrials.gov Registereintrag 2018. Long Term Safety & Efficacy Study Evaluating The Effect of A4250 in Children With PFIC. *NCT03659916*.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03659916>.
 36. EU-CTR Registereintrag 2018. An Open-label Extension Study to Evaluate Long-term Efficacy and Safety of A4250 in Children with Progressive Familial Intrahepatic 2017-002325-38. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-002325-38/DE>.
 37. ICTRP Registereintrag 2018. A study to determine the long term effect and safety of A4250 in treatment of children with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Types 1 and 2. *EUCTR2017-002325-38*.
<https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002325-38-DE>.
 38. ICTRP Registereintrag 2018. Long Term Safety & Efficacy Study Evaluating The Effect of A4250 in Children With PFIC. *NCT03659916*.
<https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03659916>.
 39. Albireo AB 2020. Interim Clinical Study Report A4250-008 (PEDFIC 2).
 40. Albireo AB 2021. Addendum to Interim Clinical Study Report A4250-008 (PEDFIC 2).
 41. Albireo AB 2019. CLINICAL STUDY PROTOCOL A4250-008.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions ®	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	21.06.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
Zeile	Suche	Treffer
#1	odevixibat.mp. or bylvay.mp.	2
#2	A4250.mp.	4
#3	1 or 2	6

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	21.06.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Nur klinische Studien [Trials]	
Zeile	Suche	Treffer
#1	odevixibat:ti,ab,kw or A4250:ti,ab,kw or bylvay:ti,ab,kw	11

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	EMBASE	
Datum der Suche	21.06.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
Zeile	Suche	Treffer
#1	odevixibat:ti,ab,kw or A4250:ti,ab,kw or bylvay	28

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde die gleiche Strategie wie bei Anhang 4-A1 verwendet, aber nach anderen Kriterien selektiert.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	Clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	17.06.2021
Suchstrategie	Other terms: odevixibat OR A4250 OR bylvay
Treffer	10

Studienregister	Clinicaltrialsregister.eu
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	17.06.2021
Suchstrategie	odevixibat OR A4250 OR bylvay
Treffer	6

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	ICTRP Search Portal (ictrptest.azurewebsites.net)
Datum der Suche	17.06.2021
Suchstrategie	odevixibat OR A4250 OR bylvay
Treffer	41 Einträge für 15 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde die gleiche Suchstrategie wie bei Anhang 4-B1 verwendet.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nummer	Publikation	Ausschlussgrund
1	Al-Dury, S., Wahlstrom, A., Wahlin, S., Langedijk, J., Elferink, R. O., Stahlman, M. & Marschall, H. U. 2018. Pilot study with IBAT inhibitor A4250 for the treatment of cholestatic pruritus in primary biliary cholangitis. Sci. Rep., 8, 6658.	A6

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nummer	Publikation	Ausschlussgrund
1	Al-Dury, S., Wahlstrom, A., Wahlin, S., Langedijk, J., Elferink, R. O., Stahlman, M. & Marschall, H. U. 2018. Pilot study with IBAT inhibitor A4250 for the treatment of cholestatic pruritus in primary biliary cholangitis. Sci. Rep., 8, 6658.	A6

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
clinicaltrials.gov					
1	Nct04483531	Odevixibat for the Treatment of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04483531	A5
2	Nct02963077	A Safety and Pharmacokinetic Study of A4250 Alone or in Combination With A3384	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02963077	A2
3	Nct02630875	A4250, an IBAT Inhibitor in Pediatric Cholestasis	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02630875	A6
4	Nct03082937	An Open Label, Single-dose, Single Period ADME Study of A4250 in Healthy Subjects	2017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03082937	A1
5	Nct03659916	Long Term Safety & Efficacy Study Evaluating The Effect of A4250 in Children With PFIC	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03659916	A5
6	Nct03566238	This Study Will Investigate the Efficacy and Safety of A4250 in Children With PFIC 1 or 2	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03566238	Eingeschlossen
7	Nct04336722	Efficacy and Safety of Odevixibat in Children With Biliary Atresia Who Have Undergone a Kasai HPE (BOLD)	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04336722	A1

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschluss-kriterium nicht erfüllt oder Ausschluss-kriterium erfüllt
8	Nct04674761	<i>Efficacy and Safety of Odevixibat in Patients With Alagille Syndrome</i>	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04674761	A1
9	Nct03608319	<i>Study of A4250 in Healthy Volunteers Under Fasting, Fed and Sprinkled Conditions</i>	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03608319	A1
10	Nct02360852	<i>IBAT Inhibitor A4250 for Cholestatic Pruritus</i>	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02360852	A6
EU-CTR					
1	2017-002325-38	<i>An Open-label Extension Study to Evaluate Long-term Efficacy and Safety of A4250 in Children with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Types 1 and 2 (PEDFIC 2)</i>	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002325-38	A5
2	2017-002338-21	<i>A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Demonstrate Efficacy and Safety of A4250 in Children with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Types 1 and 2 (PEDFIC 1)</i>		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002338-21	Einge-schlossen
3	2015-001157-32	<i>An exploratory Phase II Study to demonstrate the Safety and Efficacy of A4250 in Children with Cholestatic Pruritus</i>	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001157-32	A6
4	2019-003807-37	<i>A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Odevixibat (A4250) in Children with Biliary Atresia Who Have Undergone a Kasai Hepatopertoenterostomy (BOLD)</i>	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003807-37	A1
5	2020-004011-28	<i>A Phase 3 Double-blind, Randomized, Placebo-controlled</i>	2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eud	A1

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschluss-kriterium nicht erfüllt oder Ausschluss-kriterium erfüllt
		<i>Study of the Safety and Efficacy of Odevixibat (A4250) in Patients with Alagille Syndrome (ASSERT)</i>		ract_number:2020-004011-28	
6	2014-004070-42	<i>An Exploratory, Phase IIa Cross-Over Study to Demonstrate the Efficacy and Safety of A4250 in Patients with Primary Biliary Cirrhosis and Cholestatic Pruritus</i>	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004070-42	A6
ICTRP					
1	Euctr2015-001157-32-Se	<i>An exploratory Phase II Study to demonstrate the Safety and Efficacy of A4250 in Children with Cholestatic Pruritus</i>	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001157-32	A6
2	Euctr2017-002325-38-De	<i>A study to determine the long term effect and safety of A4250 in treatment of children with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Types 1 and 2.</i>	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002325-38	A5
3	Euctr2017-002338-21-NI	<i>A study to determine if A4250 is safe and can be used to treat children with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Types 1 and 2.</i>	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002338-21	Eingeschlossen
4	Euctr2017-002338-21-Se	<i>A study to determine if A4250 is safe and can be used to treat children with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Types 1 and 2.</i>	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002338-21	Duplikat
5	Nct02963077	<i>A Safety and Pharmacokinetic Study of A4250 Alone or in Combination With A3384</i>	2016	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02963077	A2
6	Nct03082937	<i>An Open Label, Single-dose, Single Period</i>	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03082937	A1

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschluss-kriterium nicht erfüllt oder Ausschluss-kriterium erfüllt
		<i>ADME Study of A4250 in Healthy Subjects</i>			
7	Nct03659916	<i>Long Term Safety & Efficacy Study Evaluating The Effect of A4250 in Children With PFIC</i>	2018	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03659916	A5
8	Nct03608319	<i>Study of A4250 in Healthy Volunteers Under Fasting, Fed and Sprinkled Conditions</i>	2018	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03608319	A1
9	Nct03566238	<i>This Study Will Investigate the Efficacy and Safety of A4250 in Children With PFIC 1 or 2</i>	2018	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03566238	Eingeschlossen
10	Nct04674761	<i>Efficacy and Safety of Odevixibat in Patients With Alagille Syndrome</i>	2020	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04674761	A1
11	Nct04483531	<i>Odevixibat for the Treatment of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis</i>	2020	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04483531	A5
12	Nct04336722	<i>Efficacy and Safety of Odevixibat in Children With Biliary Atresia Who Have Undergone a Kasai HPE (BOLD)</i>	2020	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04336722	A1
13	Nct03451279	<i>A Nonabsorbable Ileal Apical Sodium-Dependent Bile Acid Transporter Inhibitor for Nonalcoholic Steatohepatitis</i>	2015	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03451279	A1
14	Euctr2014-004070-42-Se	<i>Study to Demonstrate the Efficacy and Safety of A4250 in Patients with Primary Biliary Cirrhosis and Cholestatic Pruritus</i>	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004070-42	A6
15	Nct02360852	<i>IBAT Inhibitor A4250 for Cholestatic Pruritus</i>	2015	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02360852	A6

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
clinicaltrials.gov					
1	Nct04483531	Odevixibat for the Treatment of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04483531	A5
2	Nct02963077	A Safety and Pharmacokinetic Study of A4250 Alone or in Combination With A3384	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02963077	A2
3	Nct02630875	A4250, an IBAT Inhibitor in Pediatric Cholestasis	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02630875	A6
4	Nct03082937	An Open Label, Single-dose, Single Period ADME Study of A4250 in Healthy Subjects	2017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03082937	A1
5	Nct03659916	Long Term Safety & Efficacy Study Evaluating The Effect of A4250 in Children With PFIC	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03659916	Eingeschlossen
6	Nct03566238	This Study Will Investigate the Efficacy and Safety of A4250 in Children With PFIC 1 or 2	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03566238	A5
7	Nct04336722	Efficacy and Safety of Odevixibat in Children With Biliary Atresia Who Have Undergone a Kasai HPE (BOLD)	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04336722	A1
8	Nct04674761	Efficacy and Safety of Odevixibat in Patients With Alagille Syndrome	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04674761	A1
9	Nct03608319	Study of A4250 in Healthy Volunteers Under Fasting, Fed and Sprinkled Conditions	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03608319	A1

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
10	Nct02360852	<i>IBAT Inhibitor A4250 for Cholestatic Pruritus</i>	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02360852	A6
EU-CTR					
1	2017-002325-38	<i>An Open-label Extension Study to Evaluate Long-term Efficacy and Safety of A4250 in Children with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Types 1 and 2 (PEDFIC 2)</i>	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002325-38	Eingeschlossen
2	2017-002338-21	<i>A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Demonstrate Efficacy and Safety of A4250 in Children with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Types 1 and 2 (PEDFIC 1)</i>		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002338-21	A5
3	2015-001157-32	<i>An exploratory Phase II Study to demonstrate the Safety and Efficacy of A4250 in Children with Cholestatic Pruritus</i>	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001157-32	A6
4	2019-003807-37	<i>A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Odevixibat (A4250) in Children with Biliary Atresia Who Have Undergone a Kasai Hepatopertoenterostomy (BOLD)</i>	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003807-37	A1
5	2020-004011-28	<i>A Phase 3 Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study of the Safety and Efficacy of Odevixibat (A4250) in Patients with Alagille Syndrome (ASSERT)</i>	2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004011-28	A1
6	2014-004070-42	<i>An Exploratory, Phase IIa Cross-Over Study to</i>	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A6

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		<i>Demonstrate the Efficacy and Safety of A4250 in Patients with Primary Biliary Cirrhosis and Cholestatic Pruritus</i>		search/search?query=eudract_number:2014-004070-42	
ICTRP					
1	Euctr2015-001157-32-Se	<i>An exploratory Phase II Study to demonstrate the Safety and Efficacy of A4250 in Children with Cholestatic Pruritus</i>	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001157-32	A6
2	Euctr2017-002325-38-De	<i>A study to determine the long term effect and safety of A4250 in treatment of children with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Types 1 and 2.</i>	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002325-38	Eingeschlossen
3	Euctr2017-002338-21-NI	<i>A study to determine if A4250 is safe and can be used to treat children with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Types 1 and 2.</i>	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002338-21	A5
4	Euctr2017-002338-21-Se	<i>A study to determine if A4250 is safe and can be used to treat children with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Types 1 and 2.</i>	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002338-21	A5
5	Nct02963077	<i>A Safety and Pharmacokinetic Study of A4250 Alone or in Combination With A3384</i>	2016	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02963077	A2
6	Nct03082937	<i>An Open Label, Single-dose, Single Period ADME Study of A4250 in Healthy Subjects</i>	2017	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03082937	A1
7	Nct03659916	<i>Long Term Safety & Efficacy Study Evaluating The Effect of A4250 in Children With PFIC</i>	2018	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03659916	Eingeschlossen

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschluss-kriterium nicht erfüllt oder Ausschluss-kriterium erfüllt
8	Nct03608319	<i>Study of A4250 in Healthy Volunteers Under Fasting, Fed and Sprinkled Conditions</i>	2018	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03608319	A1
9	Nct03566238	<i>This Study Will Investigate the Efficacy and Safety of A4250 in Children With PFIC 1 or 2</i>	2018	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03566238	A5
10	Nct04674761	<i>Efficacy and Safety of Odevixibat in Patients With Alagille Syndrome</i>	2020	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04674761	A1
11	Nct04483531	<i>Odevixibat for the Treatment of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis</i>	2020	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04483531	A5
12	Nct04336722	<i>Efficacy and Safety of Odevixibat in Children With Biliary Atresia Who Have Undergone a Kasai HPE (BOLD)</i>	2020	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04336722	A1
13	Nct03451279	<i>A Nonabsorbable Ileal Apical Sodium-Dependent Bile Acid Transporter Inhibitor for Nonalcoholic Steatohepatitis</i>	2015	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03451279	A1
14	Euctr2014-004070-42-Se	<i>Study to Demonstrate the Efficacy and Safety of A4250 in Patients with Primary Biliary Cirrhosis and Cholestatic Pruritus</i>	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004070-42	A6
15	Nct02360852	<i>IBAT Inhibitor A4250 for Cholestatic Pruritus</i>	2015	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02360852	A6

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-123 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-123 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-123 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie PEDFIC 1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Studienziel: Untersuchung der Wirksamkeit wiederholter täglicher Dosen von 40 µg/kg und 120 µg/kg Odevixibat bei Kindern mit PFIC Typ 1 und 2. Die Wirksamkeit wird wie folgt bestimmt: • Anteil der Patienten, bei denen der nüchterne s-BA-Spiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Behandlung um mindestens 70 % gesunken ist oder die nach 24-wöchiger Behandlung einen Wert von ≤ 70 µmol/l im Vergleich zu Placebo erreicht haben • Anteil der positiven Beurteilungen des Pruritus auf Patientenebene über den 24-wöchigen Behandlungszeitraum
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	PEDFIC 1 ist eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte placebokontrollierte Phase III Studie. Das Zuteilungsverhältnis zu den drei Behandlungsgruppen (40 µg/kg Odevixibat oder 120 µg/kg Odevixibat oder Placebo) betrug 1 : 1 : 1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das Original-Protokoll (Amendment 1), nach dem Patienten zum ersten Mal in die Studie aufgenommen wurden, war vom 06. Dezember 2017 und wurde durch 5 Amendments geändert. Amendment 2 vom 10. Mai 2018 • Es wurde geklärt, dass für die Aufnahme von Patienten mit PFIC1 ein Anteil von 15 % angestrebt wird. • Das Ausschlusskriterium 9 wurde überarbeitet, um klarzustellen, dass Patienten, die für eine Lebertransplantation gelistet sind, nicht ausgeschlossen werden, wenn der Hauptgrund für die Aufnahme auf die Liste symptomatischer Pruritus und nicht die Progression der Krankheit war. • Die Richtlinien für Anforderungen an Verhütungsmittel wurden aktualisiert, sodass Patienten während der gesamten Dauer der Studie und 90 Tage danach zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden mussten. • Zusätzliche Beispiele für verbotene Medikamente, einschließlich Erythromycin und 4-Phenylbutyrat, wurden hinzugefügt. • Die Anforderung für Gentests beim Screening wurde für Patienten mit vorherigen Genotypisierungsergebnissen, die PFIC1 oder PFIC2 bestätigten, entfernt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Das Verfahren zur Aufhebung der Randomisierung wurde präzisiert. • Die Berechnung zur Bestimmung der Patientenberechtigung im Zusammenhang mit der ObsRO-Datenerfassung wurde überarbeitet. • Der primäre Wirksamkeitsendpunkt für die USA (und der sekundäre Endpunkt für Europa und RoW) wurde überarbeitet, um mehr Daten in die Analyse einzubeziehen. Die statistischen Analysen wurden geändert, um sie an diese Änderung anzupassen. • Alle sekundären und explorativen Endpunkte, die sich auf das PRO/ObsRO Instrument unter Verwendung eines Referenzzeitpunkts der Woche 24 beziehen, wurden überarbeitet, um eine bestimmte Dauer über den Behandlungszeitraum, beispielsweise über den ersten der letzten 3 oder 5 Monate des Behandlungszeitraums, einzuschließen. • Die Bewertung der Veränderung der GGT wurde den explorativen Endpunkten hinzugefügt. • Es wurde klargestellt, dass alle sicherheitsrelevanten Labortests einschließlich Vitaminen und Alpha-Fetoprotein enthalten sind. • Zusätzliche Bewertungen für die körperliche Untersuchung, Vitamine, Urin-Schwangerschaftstest und Blutentnahme für die PK-Analyse wurden in den Bewertungsplan aufgenommen. • Der Ansatz zur Berechnung der wöchentlichen Pruritus- und Kratzwerte zu Studienbeginn wurde überarbeitet. • Die folgenden Änderungen wurden an den Leberüberwachungskriterien vorgenommen: - Das Erfordernis von Erhöhungen cholestatischer Marker ohne alternative Erklärung wurde beseitigt. - ALP wurde aus der Liste der wiederholten Leberprofilbewertungen gestrichen. - Das Kriterium der INR-Erhöhung wurde überarbeitet. Amendment 3 vom 22. November 2018 • Das Ausschlusskriterium 17 wurde überarbeitet, um den Barrierschutz als akzeptable Verhütungsmethode zu entfernen. • Das Ausschlusskriterium 9 wurde überarbeitet, um festzulegen, dass Patienten ausgeschlossen werden, wenn ihre Lebertransplantation innerhalb von 6 Monaten nach der Randomisierung geplant ist. • Die statistische Methode zur Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes für die USA (und des sekundären Endpunktes für Europa und RoW) der Veränderung des Pruritus zwischen aktiven Armen und dem Placebo-Arm wurde überarbeitet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Die sekundären Endpunkte der Änderung gegenüber Baseline der s-BA, der ALT und des Wachstums zu Woche 24 wurden aktualisiert, um zusätzliche Bewertungen in Woche 12 einzuschließen. Infolgedessen wurden Änderungen der ALT und der s-BA gegenüber Baseline in Woche 12 von der Liste der explorativen Endpunkte entfernt. - Der sekundäre Endpunkt des Anteils der Patienten, die eine signifikante Verringerung des von der Betreuungsperson gemeldeten beobachteten Kratzens erreichen, wurde überarbeitet, um die Bewertung der von den Patienten gemeldeten Ergebnisse einzuschließen und anzugeben wie eine „bedeutsame Verringerung“ definiert wurde. Ein zusätzlicher Bewertungszeitpunkt für Woche 12 wurde ebenfalls hinzugefügt. - Der sekundäre Endpunkt der Änderung der Schlafparameter gegenüber Baseline wurde aktualisiert, sodass im Untersuchungszeitraum mehrere Zeitpunkte und nicht nur ein einziger Zeitpunkt am Ende der Therapie ausgewertet wurden. - Die folgenden zusätzlichen sekundären Endpunkte wurden für alle Regionen hinzugefügt: - Anteil der Einzelbewertungen und der einzelnen morgendlichen und abendlichen Bewertungen, die der Definition einer positiven Pruritusbewertung auf Patientenebene von Woche 0 – 4, Woche 0 – 8, Woche 0 – 12, Woche 0 – 18 bzw. Woche 0 – 24 entsprechen oder der Anteil positiver Pruritusuntersuchungen in jedem 4-Wochen-Intervall. - Der explorative Wirksamkeitsendpunkt der Änderung der vom Patienten und von der Betreuungsperson berichteten Schweregradscores des nächtlichen Pruritus und des Kratzens wurde überarbeitet, sodass sowohl die morgendlichen als auch die abendlichen Werte anstelle eines einzelnen täglichen Wertes analysiert wurden. Amendment 4 vom 01. März 2019 - Das Ausschlusskriterium 8 wurde aktualisiert, sodass Patienten nach einer chirurgischen Gallendiversion für die Studie in Frage kamen. - Es wurde eine Klarstellung des sekundären Endpunktes vorgenommen, um Lebertransplantationsereignisse zu bewerten. - Überarbeitete Baseline Kovariate im ANCOVA-Modell der primären Wirksamkeitsanalyse für die USA, um anstelle des gemittelten Wertes sowohl die morgendlichen als auch die abendlichen Baseline-Pruritus-Scores zu berücksichtigen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Amendment 5 vom 29. April 2019 - Der Zeitpunkt für das erneute Screening wurde entfernt. Patienten können jederzeit nach Nichteinhaltung der Eignungskriterien nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor erneut gescreent werden. - Das Ausschlusskriterium 14 wurde überarbeitet, um Patienten mit Gesamtbilirubin $> 10 \times \text{ULN}$ auszuschließen. Amendment 6 vom 24. Juni 2019 - Die Regelung, dass Patienten mit unerträglichen Symptomen der zugrundeliegenden Erkrankung nach Ablauf von 12 Wochen der Behandlungsdauer auf eine aktive Behandlung umgestellt werden können, wurde entfernt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: - Männlicher oder weiblicher Patient mit klinischer Diagnose von PFIC1 oder 2 im Alter von ≥ 6 Monaten bis ≤ 18 Jahren bei Studienvisite 1 mit einem Körpergewicht über 5 kg. - Der Patient muss eine genetische Bestätigung von PFIC1 oder PFIC2 durch Identifizierung von biallelischen pathogenen Varianten der <i>ATP8B1</i>- oder <i>ABCB11</i>-Gene aufweisen. - Der Patient muss vor der Randomisierung einen erhöhten s-BA-Spiegel aufweisen, der $\geq 100 \mu\text{mol/l}$ als Durchschnitt von 2 Proben im Abstand von mindestens 7 Tagen (Studienvisite 1 und 2) beträgt. - Der Patient muss einen signifikanten Pruritus in der Anamnese sowie in den 2 Wochen vor der Randomisierung einen Durchschnittswert von ≥ 2 (auf einer Skala von 0 bis 4) im Hinblick auf das von der Betreuungsperson beobachtete Kratzen im eDiary aufweisen. - Der Patient und/oder der Erziehungsberechtigte müssen gegebenenfalls eine Einverständniserklärung (und Zustimmung) unterzeichnen. Patienten, die während der Studie 18 Jahre alt werden (oder das gesetzliche Alter in den einzelnen Ländern), müssen erneut zustimmen, um an der Studie teilnehmen zu können. - Von den Patienten wird erwartet, dass sie für die Dauer der Studie eine gleichbleibende Betreuungsperson haben. - Betreuungspersonen und Patienten geeigneten Alters (≥ 8 Jahre) müssen bereit und in der Lage sein, ein eDiary gemäß den Anforderungen der Studie zu verwenden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ausschlusskriterien: • Patienten mit pathologischen Varianten des <i>ABCB11</i>-Gens, die auf ein vollständiges Fehlen des BSEP-Proteins hindeuten. • Patienten mit Anamnese oder derzeitigem Auftreten von anderen Arten von Lebererkrankungen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf die folgenden: - Gallengangsatriesie jeglicher Art - Gutartige rezidivierende intrahepatische Cholestase, die durch eine normale s-BA in der Anamnese angezeigt wird. - Verdacht auf oder nachgewiesener Leberkrebs oder Lebermetastasen in bildgebenden Untersuchungen - Die Histopathologie der Leberbiopsie lässt auf eine alternative nicht-PFIC-bedingte Ätiologie der Cholestase schließen. • Patienten mit Anamnese oder derzeitigem Auftreten einer anderen Krankheit, einschließlich, aber nicht beschränkt auf entzündliche Darmerkrankungen, chronischen Durchfall, Infektionen, Krebs, Nierenfunktionsstörungen und andere pruritische Zustände als PFIC. • Patienten mit Anamnese oder derzeitigem chronischen Durchfall (d. h. > 3 Monate), der zur Behandlung des Durchfalls und/oder seiner Folgen eine intravenöse Flüssigkeits- oder Ernährungsintervention erfordert. • Der Patient hat eine bestätigte frühere Diagnose einer HIV-Infektion oder weist eine andere gegenwärtige und aktive, klinisch signifikante, akute oder chronische Infektion auf oder hat eine größere Infektion, die einen Krankenhausaufenthalt oder eine Behandlung mit parenteraler antiinfektiver Behandlung innerhalb von 4 Wochen nach Beginn der Behandlung (Studientag 1) erfordert, in der Anamnese oder hat eine orale antiinfektive Behandlung innerhalb von 2 Wochen vor Beginn des Screening-Zeitraums abgeschlossen. • Jeder Patient mit Verdacht auf oder bestätigtem Krebs mit Ausnahme eines Basalzellkarzinoms und von Krebs, der nicht die Leber betrifft, der mindestens 5 Jahre vor dem Screening ohne Anzeichen eines erneuten Auftretens behandelt wurde. • Patienten mit der Anamnese einer chronischen Nierenerkrankung mit eingeschränkter Nierenfunktion und einer glomerulären Filtrationsrate < 70 ml/min/1,73 m². • Patient mit chirurgischer Vorgeschichte einer Störung des enterohepatischen Kreislaufs (Gallendiversionsoption) innerhalb von 6 Monaten vor Beginn des Screening-Zeitraums.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Der Patient hatte eine Lebertransplantation oder eine Lebertransplantation ist innerhalb von 6 Monaten nach der Randomisierung geplant. • Dekompensierte Lebererkrankung, Koagulopathie, Anamnese oder Vorhandensein von klinisch signifikantem Aszites, Varizenblutung und/oder Enzephalopathie. • INR > 1,4 (Der Patient kann intravenös mit Vitamin K behandelt werden und wenn die INR bei der Wiederholungsprobennahme ≤ 1,4 ist, kann der Patient randomisiert werden.) • Serum-ALT > 10 × ULN beim Screening. • Serum-ALT > 15 × ULN zu jeglichem Zeitpunkt während der letzten 6 Monate, es sei denn, eine alternative Ätiologie für die Erhöhung wurde bestätigt. • Gesamtbilirubin > 10 × ULN beim Screening. • Der Patient leidet unter einer anderen unkontrollierten anhaltenden pruritischen Erkrankung als PFIC. Beispiele umfassen, sind jedoch nicht beschränkt auf refraktäre atopische Dermatitis oder andere primäre juckende Hauterkrankungen. • Jede Patientin, die schwanger ist oder stillt oder plant, innerhalb von 24 Wochen nach der Randomisierung schwanger zu werden. • Sexuell aktive Männer und Frauen, die keine zuverlässige Verhütungsmethode mit einer Fehlerquote von ≤ 1 % anwenden (wie hormonelle Empfängnisverhütung, Hormonspiralen oder vollständige Abstinenz), während der gesamten Dauer der Studie und 90 Tage danach (von der unterzeichneten Einverständniserklärung bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation). • Patienten mit einer Vorgeschichte von Alkohol- oder Drogenmissbrauch werden ausgeschlossen. Der Patient muss sich damit einverstanden erklären, während der Studie keinen unerlaubten Drogen- und Alkoholkonsum zu betreiben. • Verabreichung von Gallensäure- oder Lipidbindungsharzen und Medikamenten, welche die Magen-Darm-Motilität verlangsamen. • Der Patient war innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening im Rahmen einer klinischen Studie einem Arzneimittel, einem biologischen Wirkstoff oder einem Medizinprodukt ausgesetzt, oder 5 Halbwertszeiten des Studienagens, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist. • Patienten, die zuvor mit einem IBAT-Inhibitor behandelt wurden, und deren Pruritus nicht auf die Behandlung angesprochen hat. • Alle anderen Zustände oder Anomalien, die nach Ansicht des Prüfarztes oder des medizinischen Monitors

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		die Sicherheit des Patienten oder die Teilnahme bzw. den Abschluss der Studie durch den Patienten beeinträchtigen könnten.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Es handelte sich um eine multizentrische Studie. Die Patienten wurden in 33 Studienzentren eingeschlossen, darunter 17 in Europa (Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Vereinigtes Königreich), 8 in den USA und 8 in der restlichen Welt (RoW) (Australien, Kanada, Israel, Saudi-Arabien, Türkei).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Patienten erhielten 24 Wochen lang einmal täglich eine orale Gabe von Odevixibat in einer Dosis von 40 µg/kg oder 120 µg/kg oder Placebo. Sowohl Odevixibat als auch Placebo wurden als Kapseln mit identischem Aussehen bereitgestellt. Die Kapseln wurden bei der Randomisierung bis Woche 22 (Studienvisite 3 bis 8) ausgegeben. Patienten und ihre Betreuungspersonen erhielten bei jeder Studienvisite Anweisungen bezüglich der Lagerung und Verabreichung der Studienmedikation.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Zielkriterium: - EU und RoW: Anteil der Patienten, bei denen der nüchterne s-BA-Spiegel von Baseline bis zum Ende der Behandlung im Vergleich zu Placebo nach 24-wöchiger Behandlung um mindestens 70 % gesunken ist oder ein Niveau von ≤ 70 µmol/l erreicht - USA: Anteil der positiven Pruritusbewertungen auf Patientenebene über den 24-wöchigen Behandlungszeitraum Sekundäre Zielkriterien: EU und RoW: - Anteil der positiven Pruritusbewertungen auf Patientenebene über den 24-wöchigen Behandlungszeitraum USA: - Anteil der Patienten, bei denen der nüchterne s-BA-Spiegel von Baseline bis zum Ende der Behandlung im Vergleich zu Placebo nach 24-wöchiger Behandlung um mindestens 70 % gesunken ist oder ein Niveau von ≤ 70 µmol/l erreicht Alle Regionen: - Veränderung des nüchternen s-BA-Spiegels von Baseline zu Woche 12 und 24 - Veränderung der Serum-ALT-Konzentration von Baseline zu Woche 12 und 24 - Veränderung des Wachstums von Baseline zu Woche 12 und 24

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Anteil der Responder für den Pruritus-Score zu Woche 12 und 24, der auf den PRO/ObsRO Instrumenten basiert • Änderung der Schlafparameter von Baseline über den 24-wöchigen Behandlungszeitraum, die auf den PRO/ObsRO Instrumenten basiert • Anteil der Einzelbewertungen, die der Definition einer positiven Pruritusbewertung auf Patientenebene über den 24-wöchigen Behandlungszeitraum entsprechen • Anteil der Einzelbewertungen, die der Definition einer positiven Pruritusbewertung auf Patientenebene aus den Wochen 0 – 4, 0 – 8, 0 – 12, 0 – 18 und 0 – 24 entsprechen, oder der Anteil der positiven Pruritusbewertungen zu jedem 4-Wochen-Intervall über den 24-wöchigen Behandlungszeitraum • Anteil der Einzelbewertungen, die der Definition einer positiven Pruritusbewertung auf Patientenebene aus den Wochen 0 – 4, 0 – 8, 0 – 12, 0 – 18 und 0 – 24 entsprechen, oder der Anteil der positiven Pruritusbewertungen zu jedem 4-Wochen-Intervall über den 24-wöchigen Behandlungszeitraum für die morgendliche bzw. abendliche Bewertung • Anzahl der Patienten, die sich einer chirurgischen Gallendiversion oder einer Lebertransplantation unterziehen • Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die während des 24-wöchigen Behandlungszeitraums mehr als 50 % der Zeit eine positive Pruritusbewertung aufweisen Explorative Endpunkte: • Bewertung der globalen Symptomlinderung zu den Wochen 4, 12 und 24, gemessen von Patienten, Betreuungsperson und Arzt mittels GIC • Veränderung des nüchternen s-BA-Spiegels zu Woche 4 • Änderung des Pruritus gegenüber Baseline, berichtet von der Betreuungsperson als beobachtetes Kratzen, zu jedem 4-Wochen-Intervall des Behandlungszeitraums, gemessen mit dem Albireo ObsRO Instrument • Veränderung gegenüber Baseline zu jedem 4-Wochen-Intervall über den 24-wöchigen Behandlungszeitraum in: - Patientenberichteter und betreuungspersonberichteter abendlicher Kratz- und Pruritusschweregrad mittels Albireo PRO/ObsRO Instrument - Patientenberichteter und betreuungspersonberichteter morgendlicher Kratz- und Pruritusschweregrad mittels Albireo PRO/ObsRO Instrument

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Gepoolter Pruritus-Score, einschließlich des von der Betreuungsperson berichteten Kratzens bei Patienten < 8 Jahre und des Pruritus Schweregrades bei Patienten ≥ 8 Jahre, gemessen mittels Albireo PRO/ObsRO Instrument - Zusätzliche patientenberichtete und betreuungspersonberichtete Schlafparameter (z. B. Müdigkeit und Häufigkeit des Aufwachens) gemessen mittels Albireo PRO/ObsRO Instrument • Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24 in: - Lebensqualitätsfragebogen (PedsQL) - Andere biochemische Marker und Messungen der Gallensäuresynthese (Autotaxin, p-C4) - PELD/MELD-, APRI- und FIB 4-Scores - Stadium der Leberfibrose mittels Fibroscan[®] (sofern verfügbar) • Veränderung der Serum-ALT-Konzentration zu Woche 4 gegenüber Baseline und Änderung von AST, Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) und Gesamtbilirubin zu Woche 4, 12 und 24. • Veränderung des durchschnittlichen Kratz-Scores basierend auf dem Albireo ObsRO Instrument in den letzten 2 Wochen vor Beendigung der Behandlung gegenüber Baseline, ausgewertet für Patienten, die in dem Exit-Survey mit „ja“ bzw. „nein“ auf Frage 1 oder 2 geantwortet haben • Leberbedingte Mortalität und Leberdekompensationsereignisse • Gesamtmortalität Sicherheit: • Auftreten von behandlungsbedingten UE, einschließlich Schweregrad und Bezug zur Studienmedikation bei allen Studienvisiten • Inzidenz von behandlungsbedingten SUE, basierend auf Informationen aus Patientenberichten, einschließlich der Beschreibung, Inzidenz und Schwere der SUE • Körperliche Untersuchung, Begleitmedikation, Vitalfunktionen, Labortestergebnisse (einschließlich klinischer Chemie, Hämatologie, Urinanalyse, Alpha-Fetoprotein, Vitamin A und E, 25 Hydroxyvitamin D und INR) und Ultraschall des Abdomens
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Amendment 2 vom 10. Mai 2018 • Der primäre Wirksamkeitsendpunkt für die USA (und der sekundäre Endpunkt für Europa und RoW) wurde überarbeitet, um mehr Daten in die Analyse einzubeziehen. Die statistischen Analysen wurden geändert, um sie an diese Änderung anzupassen. • Alle sekundären und explorativen Endpunkte, die sich auf das Albireo PRO/ObsRO Instrument unter

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Verwendung eines Referenzzeitpunkts der Woche 24 beziehen, wurden überarbeitet, um eine bestimmte Dauer über den Behandlungszeitraum, beispielsweise über den ersten der letzten 3 oder 5 Monate des Behandlungszeitraums, einzuschließen. Amendment 3 vom 22. November 2018 - Die sekundären Endpunkte der Änderung gegenüber Baseline der s-BA, der ALT und des Wachstums zu Woche 24 wurden aktualisiert, um zusätzliche Bewertungen in Woche 12 einzuschließen. Infolgedessen wurden Änderungen der ALT und der s-BA gegenüber Baseline in Woche 12 von der Liste der explorativen Endpunkte entfernt. - Der sekundäre Endpunkt des Anteils der Patienten, die eine signifikante Verringerung des von der Betreuungsperson gemeldeten beobachteten Kratzens erreichen, wurde überarbeitet, um die Bewertung der von den Patienten gemeldeten Ergebnisse einzuschließen und anzugeben wie eine „bedeutsame Verringerung“ definiert wurde. Ein zusätzlicher Bewertungszeitpunkt für Woche 12 wurde ebenfalls hinzugefügt. - Der sekundäre Endpunkt der Änderung der Schlafparameter gegenüber Baseline wurde aktualisiert, sodass im Untersuchungszeitraum mehrere Zeitpunkte und nicht nur ein einziger Zeitpunkt am Ende der Therapie ausgewertet wurden. - Die folgenden zusätzlichen sekundären Endpunkte wurden für alle Regionen hinzugefügt: - Anteil der Einzelbewertungen und der einzelnen morgendlichen und abendlichen Bewertungen, die der Definition einer positiven Pruritusbewertung auf Patientenebene von Woche 0 – 4, Woche 0 – 8, Woche 0 – 12, Woche 0 – 18 bzw. Woche 0 – 24 entsprechen oder der Anteil positiver Pruritusuntersuchungen in jedem 4-Wochen-Intervall. - Der explorative Wirksamkeitsendpunkt der Änderung der vom Patienten und von der Betreuungsperson berichteten Schweregradscores des nächtlichen Pruritus und des Kratzens wurde überarbeitet, sodass sowohl die morgendlichen als auch die abendlichen Werte anstelle eines einzelnen täglichen Wertes analysiert wurden. Amendment 4 vom 01. März 2019 - Es wurde eine Klarstellung des sekundären Endpunktes vorgenommen, um Lebertransplantationsereignisse zu bewerten.
7	Fallzahl	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Studie sah vor, 60 bis 70 Patienten aufzunehmen, um mindestens 20 auswertbare Patienten in jedem Arm zu erhalten. Für jeden primären Endpunkt wurden Simulationen mit 5 000 Wiederholungen unter Verwendung von 20 Patienten pro Arm durchgeführt, um die Power nach Multiplizitätsanpassung abzuschätzen, was zu einem Standardfehler von < 0,7 % für jede geschätzte Power führte.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es sind keine Zwischenanalysen geplant. Die Studie kann von Albireo jederzeit abgebrochen werden, falls schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten, der Prüfarzt sich nicht an das Protokoll hält, oder wenn nach Einschätzung des Sponsors keine weiteren Vorteile mit Hilfe der Studie erzielt werden können. In diesem Fall informiert Albireo/dessen Beauftragter die Studienärzte, Institutionen und alle Aufsichtsbehörden. Albireo kann die Studie an einem Studienzentrum jederzeit aus Gründen der Sicherheit, der Ethik, der Compliance oder aus anderen Gründen vorübergehend oder dauerhaft abbrechen. Wenn dies erforderlich ist, bemüht sich Albireo, das Studienzentrum vorab zu benachrichtigen. Wenn ein Studienzentrum oder die Studie zeitweise ausgesetzt oder abgebrochen wird, ist der Prüfarzt/das Untersuchungspersonal dafür verantwortlich, das IEC unverzüglich zu informieren. Wenn dies aufgrund lokaler Vorschriften erforderlich ist, ist Albireo/dessen Beauftragter dafür verantwortlich, das IEC und die Aufsichtsbehörde über den Abbruch der Studie oder das Einstellen der Studie an dem Studienzentrum zu informieren. In einem solchen Fall müssen alle Studiendaten und nicht verwendete Studienmedikation an Albireo zurückgegeben werden
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Patienten, bei denen festgestellt wurde, dass sie für eine Randomisierung in Frage kommen, wurde vom IWRS eine eindeutige 4-stellige Randomisierungsnummer zugewiesen. Diese Randomisierungsnummer identifizierte, welche Behandlung dem Patienten zugewiesen wurde.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Patienten wurden am Tag 0 (Studienvisite 3) im Verhältnis 1 : 1 : 1 auf 40 µg/kg Odevixibat oder 120 µg/kg Odevixibat oder Placebo randomisiert. Die Randomisierung wurde in einer Blockgröße von 6 durchgeführt und nach PFIC-Typ (Typ 1 oder 2) und Altersgruppe (6 Monate bis 5 Jahre, 6 bis 12 Jahre und 13 bis ≤ 18 Jahre) stratifiziert, um ein ungefähres Gleichgewicht zwischen den Dosierungsschemata sicherzustellen (1: 1: 1).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der	Patienten, bei denen festgestellt wurde, dass sie für eine Randomisierung in Frage kommen, wurde vom IWRS eine

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	eindeutige 4-stellige Randomisierungsnummer zugewiesen. Diese Randomisierungsnummer identifizierte, welche Behandlung dem Patienten zugewiesen wurde.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Patienten wurden am Tag 0 (Studienvsiste 3) im Verhältnis 1 : 1 : 1 auf 40 µg/kg Odevixibat oder 120 µg/kg Odevixibat oder Placebo randomisiert. Die Randomisierung wurde in einer Blockgröße von 6 durchgeführt und nach PFIC-Typ (Typ 1 oder 2) und Altersgruppe (6 Monate bis 5 Jahre, 6 bis 12 Jahre und 13 bis ≤ 18 Jahre) stratifiziert, um ein ungefähres Gleichgewicht zwischen den Dosierungsschemata sicherzustellen (1: 1: 1). Das IWRS wies bei jeder Abgabevsiste eine oder mehrere Studienmedikationsnummern zu, die dem Randomisierungsarm entsprechen. Eine 5-stellige Studienmedikationsnummer identifizierte Studienmedikationspackungen und wurde auf dem Studienmedikationsetikett angegeben. Die Abgabe der Studienmedikation wurde vom IWRS koordiniert.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelte es sich um eine Doppelblindstudie und sowohl die Prüfarzte als auch die Patienten waren bezüglich der Behandlungszuordnung während der Studie verblindet. Um die Verblindung der Behandlungszuordnung sicherzustellen, hatten die Kapseln von Verum und Placebo die gleiche Form und Größe. Etiketten auf den Arzneimittelbehältern der Studie identifizierten die randomisierte Behandlungszuordnung nicht. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, wurden außerdem alle s-BA-Ergebnisse während des Behandlungszeitraums und bei der Nachuntersuchung verblindet. Die Proben wurden in einem Zentrallabor verarbeitet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Um die Verblindung der Behandlungszuordnung sicherzustellen, hatten die Kapseln von Verum und Placebo die gleiche Form und Größe.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle statistischen Analysen wurden mit SAS [®] Version 9.4 oder höher durchgeführt. Statistische Tests für die Analysen der primären Wirksamkeitsendpunkte wurden mit einer einseitigen Gesamtfehlerrate vom Typ I von 0,025 durchgeführt, adjustiert für zwei Vergleiche zwischen jedem aktiven Arm und der Kontrolle. Alle anderen sekundären Endpunkte für Behandlungsvergleiche wurden nicht für die Multiplizität

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		adjustiert und es wurden nominelle p-Werte angegeben. Bei Bedarf wurden zweiseitige 95 %-Konfidenzintervalle berechnet. Bei Analysen, die hinsichtlich der Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) adjustiert wurden, wurden Patienten mit einem Alter von < 6 Monaten aufgrund eines imputierten Geburtsdatums (d. h., basierend auf den behördlichen Vorgaben in Ländern, in denen das Geburtsdatum nicht berichtet werden darf) in die Alterskategorie „6 Monate bis 5 Jahre“ eingruppiert. Kontinuierliche Variablen werden unter Verwendung deskriptiver Statistiken zusammengefasst, einschließlich der Anzahl der Patienten mit nicht fehlendem Wert, Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum. Für kategoriale Variablen enthalten Zusammenfassungen die Anzahl der Patienten (Häufigkeiten) und Prozentsätze. Deskriptive Zusammenfassungen der Änderungen gegenüber Baseline in kategorialen Variablen werden gegebenenfalls unter Verwendung von Shift-Tabellen bereitgestellt. Zusammenfassende Tabellen der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten werden nach Behandlungsgruppen dargestellt (Odevixibat 40 µg/kg/Tag, Odevixibat 120 µg/kg/Tag, beide Odevixibat-Dosen kombiniert und Placebo).
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppen-Wirksamkeitsanalysen des primären Endpunktes und ausgewählter sekundärer Endpunkte (Änderungen gegenüber Baseline bei jeder Studienvisite von s-BA, ALT und Wachstum) wurden nach Altersgruppen (6 Monate bis 5 Jahre, 6 bis 12 Jahre und 13 bis 18 Jahre), nach PFIC-Typ (1 und 2), Region (USA, Europa und RoW), Geschlecht (männlich und weiblich), Rasse (weiß und nicht weiß), ethnischer Zugehörigkeit (hispanisch, nicht hispanisch und unbekannt), Baseline s-BA-Spiegel (≥ 250 und < 250 µmol/l), Child-Pugh-Klassifikation (A, B, C), BSEP-Typ von PFIC2-Patienten und Verwendung von UDCA und Rifampicin (allein oder eine der beiden Substanzen) durchgeführt. Gegebenenfalls wurden Subgruppenanalysen zur Klassifizierung der Leberfunktionsstörung gemäß NCI ODWG durchgeführt. Die statistische Analyse wurde nur durchgeführt, wenn die Stichprobengröße in jeder Behandlungsgruppe ≥ 10 war. Wenn die Stichprobengröße in einer Behandlungsgruppe < 10 war, wurden nur zusammenfassende Statistiken erzeugt. Der p-Wert wurde nicht berichtet. Aufgrund der erwarteten geringen Stichprobengröße in den Subgruppen wurden bei den Analysen nach Subgruppen die Stratifizierungsfaktoren nicht berücksichtigt.
Resultate		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 62 b) Odevixibat 40 µg/kg = 23 Odevixibat 120 µg/kg = 19 Placebo = 20 c) Odevixibat 40 µg/kg = 23 Odevixibat 120 µg/kg = 19 Placebo = 20
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Patienten, welche die Dosis gemäß Prüfplan erhalten haben: Odevixibat 40 µg/kg = 23 Odevixibat 120 µg/kg = 19 Placebo = 20 Patienten, welche die Behandlungsperiode abgeschlossen haben: Odevixibat 40 µg/kg = 18 Odevixibat 120 µg/kg = 16 Placebo = 15 Patienten, welche die Behandlungsperiode nicht abgeschlossen haben: Odevixibat 40 µg/kg = 5 Odevixibat 120 µg/kg = 3 Placebo = 5 Hauptgründe für den Abbruch der Behandlung: UE: • Odevixibat 40 µg/kg = 0 • Odevixibat 120 µg/kg = 0 • Placebo = 1 Mangel an Wirksamkeit/nicht tolerierbare Symptome: • Odevixibat 40 µg/kg = 4 • Odevixibat 120 µg/kg = 2 • Placebo = 5 Andere: • Odevixibat 40 µg/kg = 1 • Odevixibat 120 µg/kg = 0 • Placebo = 0
14	Aufnahme / Rekrutierung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Aufnahme des ersten Patienten: 16. Mai 2018 Studienabschluss des letzten Patienten: 28. Juli 2020
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant durchgeführt und analysiert. Abschluss der Studie: 28. Juli 2020 Die Patienten hatten die Möglichkeit, an einer offenen Extensionsstudie (Studie A4250-008) teilzunehmen, in der alle Patienten eine aktive Behandlung erhielten.

^a nach CONSORT 2010.

ALP: alkalische Phosphatase; ALT: Alanin-Aminotransferase; ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); APRI: AST to Platelet Ratio Index (AST/Thrombozyten-Ratio-Index); AST: Aspartat-Aminotransferase; BSEP: bile salt export pump (Gallensalz-Exportpumpe); eDiary: electronic diary (elektronisches Tagebuch); FIB 4: Fibrose 4; GGT: Gamma-Glutamyl-Transferase; GIC: Global Impression of Change; GIS: Global Impression of Symptoms; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; IBAT: Ileal bile acid transporter (ilealer Gallensäuretransporter); IES: Independent Ethics Committee (unabhängige Ethikkommission); INR: International Normalized Ratio; IWRS: Interactive Web Response System; MELD: Model for End-stage Liver Disease; NCI ODWG: National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group; ObsRO: Observer Reported Outcome (betreuungspersonberichtetes Ergebnis); p-C4: Plasma-7 α -cholesten-3-on; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PELD: Pediatric End-stage Liver Disease; PFIC (1 bzw. 2): progressive familiäre intrahepatische Cholestase (Typ 1 bzw. 2); PK: Pharmakokinetik; PRO: Patient-Reported Outcome (patientenberichtetes Ergebnis); RoW: Rest of World (restliche Welt); SAS[®]: Statistical Analysis System (statistische Software); s-BA: serum bile acid (Serumgallensäure); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UDCA: ursodeoxycholic acid (Ursodesoxycholsäure); UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal (obere Normwertgrenze)

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

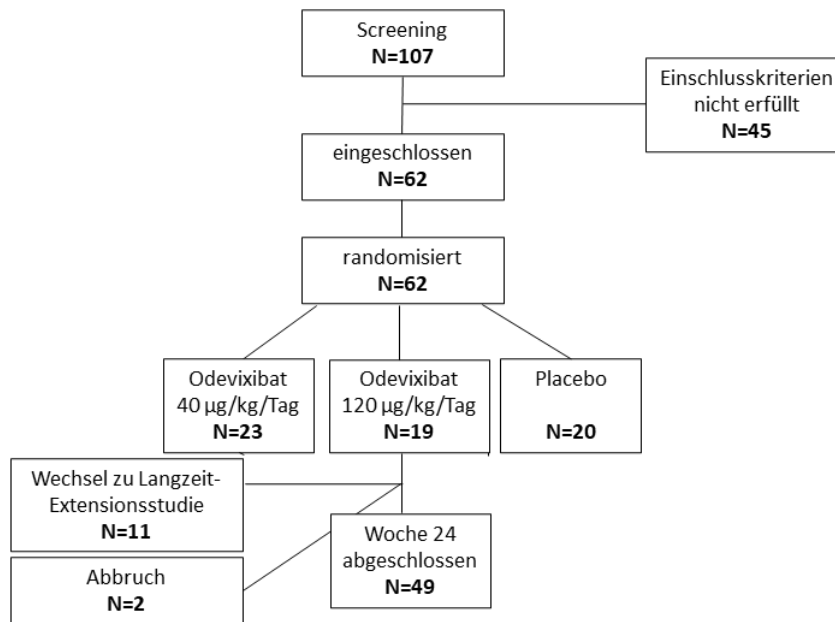


Abbildung 4-9: Patienten-Flow-Chart (Studie PEDFIC 1)

Tabelle 4-124 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie PEDFIC 2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
1	Titel Zusammenfassung	An Open-label Extension Study to Evaluate Long-term Efficacy and Safety of A4250 in Children with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Types 1 and 2 (PEDFIC 2) PEDFIC 2 ist eine einarmigen offene, multizentrische Phase III-Studie zur Bewertung der Langzeitwirkung und Sicherheit von Odevixibat bei Kindern mit PFIC Typ 1 und 2.
2	Einleitung Hintergrund	Die offene einarmige Extensionsstudie wurde primär design, um Daten zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Odevixibat zu sammeln, Placebo-Patienten aus der Studie PEDFIC 1 eine aktive Behandlung bereitzustellen und den zusätzlichen Nutzen einer Behandlung mit Odevixibat 120 µg/kg/Tag bei Patienten, die in der Studie PEDFIC 1 Odevixibat 40 µg/kg/Tag erhalten hatten, auszuwerten (Kohorte 1). Mit Protokoll Amendment 2 wurde eine weitere Kohorte eingeführt (Kohorte 2). In diese konnten Patienten eingeschlossen werden, die nicht geeignet für eine Teilnahme an der Studie PEDFIC 1 waren. Dies schließt Patienten jeden Alters und PFIC-Typs ein sowie auch bis zu 40 Patienten mit einer chirurgischen Gallendiversion.
Methoden		
3	Patienten/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting))	Die Patienten wurden in 33 Studienzentren eingeschlossen, darunter 18 in Europa (Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Polen, Spanien, Vereinigtes Königreich), 6 in den USA und 9 in der restlichen Welt (RoW) (Australien, Kanada, Israel und Türkei). In der Studie PEDFIC 2 waren zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts (15. Juli 2020) insgesamt 71 Patienten eingeschlossen worden. Die meisten Patienten (65,92 %) befanden sich zu diesem Zeitpunkt noch in Behandlung. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts (04. Dezember 2020) waren insgesamt 79 Patienten in die Studie eingeschlossen worden, davon befanden sich 83,5 % der Patienten noch in Behandlung. Patienten, die alle der folgenden Einschlusskriterien erfüllen, sind für die Teilnahme an dieser Studie geeignet. Patienten, welche die Auswahlkriterien nicht erfüllen, können nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor erneut untersucht werden. Patienten, welche die Einschluss-/Ausschlusskriterien nach 3 Versuchen nicht erfüllen, dürfen kein erneutes Screening durchführen. Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, wenn sie die nachfolgenden Kriterien erfüllten: <u>Einschlusskriterien:</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Kohorte 1 • Abschluss der 24-wöchigen Behandlungsphase der Studie PEDFIC 1 oder Abbruch der Studie PEDFIC 1 aufgrund nicht tolerierbarer Symptome basierend auf der Einschätzung des Patienten/der Betreuungsperson nach Abschluss einer mindestens 12-wöchigen Behandlungsphase (galt bis einschließlich Protokoll Amendment 6). Patienten, welche die Studie PEDFIC 1 aufgrund eines mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehenden UE abbrechen, waren nicht teilnahmeberechtigt. • Unterschriebene Einwilligungserklärung und Zustimmung, falls erforderlich. Patienten, die während der Studie das 18. Lebensjahr (oder das gesetzliche Mindestalter des jeweiligen Landes) erreicht hatten, mussten erneut zustimmen, um in der Studie zu verbleiben. • Es wird erwartet, dass während der Dauer der Studie dieselbe Betreuungsperson zur Verfügung steht. • Die Patienten haben Betreuungspersonen, die bereit und in der Lage sind, ein eDiary gemäß den Anforderungen der Studie zu verwenden. Bei Patienten geeigneten Alters müssen die Patienten selbst diese Bereitschaft und Fähigkeit aufweisen. Kohorte 2 • Männlicher oder weiblicher Patient jeden Alters mit klinischer Diagnose von PFIC und einem Körpergewicht ≥ 5 kg bei Visite S-1. • Genetische Bestätigung von PFIC. • Erhöhter s-BA-Spiegel, der ≥ 100 $\mu\text{mol/l}$ als Durchschnitt von 2 Proben im Abstand von mindestens 7 Tagen (Visite S-1 und S-2) beträgt. • Anamnese eines signifikanten Pruritus und einem von der Betreuungsperson berichteten Kratzen oder vom Patienten berichteten Juckreiz (für Patienten > 18 Jahre ohne von der Betreuungsperson berichtetes Kratzen) von durchschnittlich ≥ 2 (auf einer Skala von 0 bis 4) in den 2 Wochen vor der Screening-/Einschlussvisite (Visite 1) gemäß eDiary. • Der Patient und/oder der gesetzliche Vormund müssen die Einverständniserklärung (und die Zustimmung) entsprechend unterzeichnen. Patienten, die während der Studie das 18. Lebensjahr (oder das gesetzliche Mindestalter des jeweiligen Landes) erreichen, müssen erneut zustimmen, um in der Studie zu verbleiben. • Bei Patienten geeigneten Alters wird erwartet, dass während der Dauer der Studie dieselbe Betreuungsperson zur Verfügung steht. • Betreuungsperson und Patienten geeigneten Alters (≥ 8 Jahre) müssen bereit und in der Lage sein, ein eDiary zu verwenden, wie es die Studie erfordert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Ausschlusskriterien</u> Kohorte 1 • Dekompensierte Lebererkrankung: Koagulopathie, Anamnese oder Vorhandensein von klinisch signifikanter Aszites, Varizenblutung und/oder Enzephalopathie. • Sexuell aktive Männer und Frauen, die keine zuverlässige Verhütungsmethode mit einer Fehlerquote von $\leq 1\%$ anwenden (wie hormonelle Empfängnisverhütung, Hormonspiralen oder vollständige Abstinenz), während der gesamten Dauer der Studie und 90 Tage danach (von der unterzeichneten Einverständniserklärung bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation). • Non-Compliance mit der Behandlung in der Studie PEDFIC 1. • Alle anderen Zustände oder Anomalien, die nach Ansicht des Prüfarztes oder des medizinischen Monitors die Sicherheit des Patienten beeinträchtigen oder die Teilnahme des Patienten an der Studie oder den Abschluss der Studie beeinträchtigen können. Kohorte 2 • Patienten mit pathologischen Varianten des <i>ABCB11</i>-Gens für die gezeigt wurde, dass sie zu einem vollständigen Fehlen des BSEP-Proteins führen. • Patienten mit Anamnese oder derzeitigem Auftreten von anderen Arten von Lebererkrankungen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf die folgenden: - Gallengangsatriesie jeglicher Art - Gutartige rezidivierende intrahepatische Cholestase, die durch eine normale s-BA-Konzentration in der Anamnese angezeigt wird - Verdacht auf oder nachgewiesener Leberkrebs oder Lebermetastasen in bildgebenden Untersuchungen - Die Histopathologie der Leberbiopsie lässt auf eine alternative nicht-PFIC-bedingte Ätiologie der Cholestase schließen. • Anamnese oder bestehendes Vorliegen anderer Krankheiten oder Zustände, von denen bekannt ist, dass sie die Aufnahme, Verteilung, den Stoffwechsel (insbesondere den Gallensäurestoffwechsel) oder die Ausscheidung von Arzneimitteln im Darm beeinträchtigen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf entzündliche Darmerkrankungen. • Anamnese oder anhaltender chronischer (d. h. > 3 Monate) Durchfall, der eine intravenöse

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Flüssigkeits- oder Ernährungsintervention zur Behandlung des Durchfalls und/oder seiner Folgeerscheinungen erfordert. • Der Patient hat eine bestätigte frühere Diagnose einer HIV-Infektion oder weist eine andere gegenwärtige und aktive, klinisch signifikante, akute oder chronische Infektion auf oder hat eine größere Infektion, die einen Krankenhausaufenthalt oder eine Behandlung mit parenteraler antiinfektiver Behandlung innerhalb von 4 Wochen nach Beginn der Behandlung (Studientag 1) erfordert, in der Anamnese oder hat eine orale antiinfektive Behandlung innerhalb von 2 Wochen vor Beginn des Screening-Zeitraums abgeschlossen. • Jeder Patient mit Verdacht auf oder bestätigtem Krebs mit Ausnahme eines Basalzellkarzinoms und von Krebs, der nicht die Leber betrifft, der mindestens 5 Jahre vor dem Screening ohne Anzeichen eines erneuten Auftretens behandelt wurde. • Der Patient hatte eine Lebertransplantation oder eine Lebertransplantation ist innerhalb von 6 Monaten nach der Screening-/Einschlussvisite geplant. • Dekompensierte Lebererkrankung, Koagulopathie, Anamnese oder Vorhandensein von klinisch signifikanter Aszites, Varizenblutung und/oder Enzephalopathie. • INR > 1,4 (Der Patient kann intravenös mit Vitamin K behandelt werden und wenn die INR bei der Wiederholungsprobennahme ≤ 1,4 ist, kann der Patient eingeschlossen werden.) • Serum-ALT > 10 × ULN beim Screening. • Serum-ALT > 15 × ULN zu jeglichem Zeitpunkt während der letzten 6 Monate, es sei denn, eine alternative Ätiologie für die Erhöhung wurde bestätigt. • Gesamtbilirubin > 10 × ULN beim Screening. • Der Patient leidet unter einer anderen unkontrollierten anhaltenden pruritischen Erkrankung als PFIC. Beispiele umfassen, sind jedoch nicht beschränkt auf refraktäre atopische Dermatitis oder andere primäre juckende Hauterkrankungen. • Jede Patientin, die schwanger ist oder stillt oder plant, innerhalb von 72 Wochen der Screening-/Einschlussvisite schwanger zu werden. • Sexuell aktive Männer und Frauen, die keine zuverlässige Verhütungsmethode mit einer Fehlerquote von ≤ 1 % anwenden (wie hormonelle Empfängnisverhütung, Hormonspiralen oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		vollständige Abstinenz), während der gesamten Dauer der Studie und 90 Tage danach (von der unterzeichneten Einverständniserklärung bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation). • Patienten mit einer Vorgeschichte von Alkohol- oder Drogenmissbrauch werden ausgeschlossen. Der Patient muss sich damit einverstanden erklären, während der Studie keinen unerlaubten Drogen- und Alkoholkonsum zu betreiben. • Verabreichung von Gallensäure- oder Lipidbindungsharzen und Medikamenten, welche die Magen-Darm-Motilität verlangsamen. • Der Patient war innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening im Rahmen einer klinischen Studie einem Arzneimittel, einem biologischen Wirkstoff oder einem Medizinprodukt ausgesetzt, oder 5 Halbwertszeiten des Studienagens, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist. • Alle anderen Zustände oder Anomalien, die nach Ansicht des Prüfarztes oder des medizinischen Monitors die Sicherheit des Patienten oder die Teilnahme bzw. den Abschluss der Studie durch den Patienten beeinträchtigen könnten.
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	Intervention: Die Odevixibat-Therapie wird bei allen an der Studie teilnehmenden Patienten mit einer Dosis von 120 µg/kg/Tag, die einmal täglich oral eingenommen wird, begonnen. Die Kapseln werden in definierten Abständen von Tag 1 (Studienvisite 1) bis Woche 60 (Studienvisite 9) und zusätzlich in Woche 72 für Patienten, die an der optionalen Verlängerungsphase teilnehmen, abgegeben. Bei der Ausgabe der Kapseln erhalten Patienten und ihre Betreuungspersonen Anweisungen zur Aufbewahrung und Verabreichung. Es handelt sich um eine einarmige Studie, bei der alle Patienten mit der gleichen Odevixibat-Dosis beginnen. Eine Dosisreduktion auf 40 µg/kg/Tag ist bei Bedarf erlaubt, um UE zu kontrollieren. Odevixibat ist morgens mit einer Mahlzeit einzunehmen. Die Patienten dürfen die Kapseln nicht zerdrücken oder kauen. Wenn die Kapsel im Ganzen geschluckt wird, müssen die Patienten die Dosis mit einem Glas Wasser einnehmen. Für einen Patienten, der eine Kapsel nicht intakt schlucken kann, kann die Kapsel geöffnet und der Inhalt mit 1 bis 2 Esslöffel (15 bis 30 ml) auf Joghurt, Apfelmus, Haferbrei oder Fruchtpüree (jeweils auf Raumtemperatur) gestreut und damit vermischt werden. Wenn die Patienten bisher nicht an feste Nahrung gewöhnt sind, kann der Kapselinhalt mit einer kleinen Menge (wenige ml) Wasser, Säuglingsnahrung oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Muttermilch vermischt und mit einer oralen Dosierpipette verabreicht werden. An Klinikvisitentagen, an denen Laboruntersuchungen durchgeführt werden, ist Odevixibat erst nach der Visite und der Entnahme von Laborproben einzunehmen. Dosisunterbrechung und -abbruch: Die Behandlung mit Odevixibat sollte unterbrochen werden, wenn ein Patient Durchfall mit mindestens einem der folgenden begleitenden Anzeichen oder Symptome entwickelt: stark blutiger Stuhlgang, Erbrechen, Dehydratation, die eine Behandlung mit oraler oder intravenöser Rehydrierung erfordert, Elektrolytstörungen, Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) und/oder Durchfall, der 7 oder mehr Tage anhält. Sobald die Symptome abgeklungen sind, ist eine erneute Exposition erlaubt. Tritt innerhalb von 1 Woche ohne alternative Ätiologie erneut Durchfall auf, ist die Einnahme dauerhaft abzusetzen.
5	Studienziel	Mit der Studie PEDFIC2 soll die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Odevixibat bei Patienten mit PFIC bewertet werden.
6	Zielkriterien (z. B. primäre und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<u>Primäre Zielkriterien:</u> - Nachweis einer anhaltenden Wirkung von Odevixibat auf s-BA-Spiegel und Pruritus bei Kindern mit PFIC Typ 1 und 2 (Kohorte 1). - Untersuchung der Wirkung von Odevixibat auf s-BA-Spiegel und Pruritus bei Patienten mit PFIC, die entweder (1) die Einschlusskriterien für die Studie PEDFIC 1 nicht erfüllten oder (2) die Einschlusskriterien für die Studie PEDFIC 1 erfüllten, nachdem die Rekrutierung der Studie abgeschlossen war (Kohorte 2). <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> Die sekundären Ziele für die Kohorten 1 und 2 der Studie sind: - Bewertung der Langzeitsicherheit und -verträglichkeit von wiederholten täglichen Dosen von Odevixibat. - Bewertung der Wirkung von Odevixibat auf das Wachstum. - Bewertung der Wirkung von Odevixibat bezüglich der Notwendigkeit einer Gallendiversion und/oder einer Lebertransplantation. - Bewertung der Wirkung von Odevixibat auf biochemische Marker von Cholestase und Lebererkrankungen.
7	Fallzahl (falls zutreffend: Interimanalysen und Abbruchregelungen)	<u>Fallzahl:</u> In dieser offenen Studie gibt es keine formale Hypothesenprüfung. Die Stichprobengröße für Kohorte 1 wurde basierend auf dem Übertritt der Patienten aus der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Studie PEDFIC 1 bestimmt. Die Stichprobengröße von 60 Patienten für Kohorte 2 wurde basierend auf der Verfügbarkeit der Zielpatienten geschätzt, um den therapeutischen Nutzen für diese Patienten zu bewerten. <u>Interimsanalyse:</u> Die Studie PEDFIC 2 läuft derzeit noch. Der 1. Datenschnitt (15. Juli 2020) war geplant und diente der Unterstützung der Daten der finalen Analysen der Studie PEDFIC 1 im Rahmen der Zulassung. Der 2. Datenschnitt (04. Dezember 2020) wurde auf Anforderung der EMA durchgeführt. <u>Abbruchregelungen:</u> Wenn ein Patient von der weiteren Behandlung mit dem Studienmedikament ausgeschlossen wird, versucht der Prüfarzt/das Prüfpersonal, alle für Woche 72 geplanten Erhebungen/Untersuchungen zum Zeitpunkt des Absetzens abzuschließen. Das Untersuchungspersonal versucht auch, alle geplanten Erhebungen/Untersuchungen der Woche 76, 28 Tage nach dem vorzeitigen Absetzen (d. h. 28 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments) abzuschließen.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Es fand keine Zuordnung in unterschiedliche Gruppen statt, da es sich um eine einarmige Studie handelt. Alle Patienten erhielten Odevixibat in einer Dosis von 120 µg/kg/Tag, die einmal täglich oral eingenommen wird.
9	Verblindung	Es handelt sich um eine offene Studie.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Patient Analytische Methode: Alle Analysen werden basierend auf der FAS-Population durchgeführt, welches alle Patienten umfasst, die in der Studie PEDFIC 2 mindestens 1 Dosis des Studienmedikaments erhalten haben.
11	Statistische Methoden	Allgemeine statistische Methoden: Alle statistischen Analysen wurden mit SAS® Version 9.4 oder höher durchgeführt. Sofern nicht anders angegeben, werden im Allgemeinen deskriptive Statistiken verwendet. Kontinuierliche Variablen werden unter Verwendung deskriptiver Statistiken zusammengefasst, einschließlich der Anzahl der Patienten mit nicht fehlendem Wert, Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum. Deskriptive Zusammenfassungen der Änderungen gegenüber Baseline in kategorialen Variablen werden gegebenenfalls unter Verwendung von Shift-Tabellen bereitgestellt. Die Daten werden nach

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Kohorte/Behandlungsuntergruppe und insgesamt in Tabellenform zusammengefasst. Fehlende Daten: Für fehlende Daten wird keine Imputation durchgeführt. Alle Beurteilungen nach interkurrenten Ereignissen (Tod oder Einleitung von Notfallbehandlungen wie chirurgische Gallendiversion oder Lebertransplantation) oder Nachuntersuchungen ($\geq$ des letzten Dosistages + 15 Tage) sind von der Analyse ausgeschlossen. Bei der Analyse von eDiary-Daten werden die Daten nach vorzeitigem Behandlungsabbruch (d. h. der letzten Dosis der Studienmedikation) von der Analyse ausgeschlossen.
Resultate		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Die Angaben beziehen sich auf den 2. Datenschnitt, da die Studie nach dem 1. Datenschnitt noch weitere Patienten rekrutiert hat. In die Studie eingeschlossene Patienten = 79 Patienten Patienten, die eine Dosis erhalten haben = 79 Patienten Patienten aktuell (Stand: 04. Dezember 2020) noch in Behandlung = 66 Patienten Studie abgeschlossen (Follow-Up Periode abgeschlossen) = 1 Patient Patienten aktuell (Stand 15. Juli 2020) innerhalb der Studie = 66 Patienten Behandlung vorzeitig abgebrochen = 12 Patienten Hauptgrund für den Abbruch der Behandlung: • UE = 1 Patient • Widerruf der Einwilligung/Zustimmung = 6 Patienten • Entscheidung des Arztes = 1 Patient • Andere = 4 Patienten
13	Rekrutierung	Der erste Patient wurde am 10. September 2018 eingeschlossen. In die Kohorte 2 (Stand: 04. Dezember 2020) können noch Patienten eingeschlossen werden.
14	Patientencharakteristika zu Studienbeginn (Baseline Daten)	Die Angaben beziehen sich auf den 2. Datenschnitt, da die Studie nach dem 1. Datenschnitt noch weitere Patienten rekrutiert hat. <u>Demographische Charakteristika zu Baseline:</u> Geschlecht, n (%): - Männlich: 41 (51,9 %) - Weiblich: 38 (48,1 %) Alter (Jahre): - Mittelwert (SD): 5,29 (4,743) - Median (Min.; Max.): 3,80 (0,3; 25,0)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Alterskategorie 1, n (%): - < 6 Monate: 1 (1,3) - 6 Monate bis 5 Jahre: 53 (67,1 %) - 6 bis 12 Jahre: 19 (24,1 %) - 13 bis 18 Jahre: 4 (5,1 %) - > 18 Jahre: 2 (2,5 %) Alterskategorie 2, n (%): - < 8 Jahre: 61 (77,2 %) - ≥ 8 Jahre: 18 (22,8 %) Herkunft, n (%): - Weiß: 69 (87,3 %) - Schwarz oder afroamerikanisch: 1 (1,3 %) - Asiatisch: 2 (2,5 %) - Andere: 7 (8,9 %) Ethnie, n (%): - Hispanisch oder lateinamerikanisch: 2 (2,5 %) - Nicht-hispanisch oder lateinamerikanisch: 72 (91,1 %) - Nicht bekannt: 5 (6,3 %) Geographische Region, n (%): - USA: 10 (12,7 %) - Europa: 47 (59,5 %) - RoW: 22 (27,8 %) <u>Krankheitscharakteristika zu Baseline:</u> Jahre seit der PFIC-Diagnose (Daten verfügbar für 78 Patienten): - Mittelwert (SD): 3,57 (3,388) - Median (Min.; Max.): 2,25 (0,2; 13,9) PFIC-Typ, n (%): - Typ 1: 22 (27,8 %) - Typ 2: 51 (64,6 %) - Typ 3: 5 (6,3 %) - Andere: 1 (1,3 %) Pathologische Varianten identifiziert für, n (%) (Daten verfügbar für 78 Patienten): - <i>ABCB11</i>: 50 (64,1 %) - <i>ATP8B1</i>: 22 (28,6 %)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- <i>ABCB4</i>: 5 (6,3 %) - <i>MYO5B</i>: 1 (1,3 %) Anamnese eines signifikanten Pruritus gemäß Prüfarztbericht, n (%): - 76 (96,2 %) s-BA-Spiegel > 100 µmol/l innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening, n (%): - Ja: 51 (64,6 %) - Nein: 13 (16,5 %) - Nicht zutreffend: 15 (19,0 %) Baseline Einsatz von: - UDCA: 57 (72,2 %) - Rifampicin: 44 (55,7 %) - UDCA und/oder Rifampicin: 63 (79,7 %)
15	Äquivalenz der Gruppen bei Studienbeginn und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Studienbeginn	Es fand keine Einteilung in Gruppen statt, da es sich um eine einarmige Studie handelt.
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten	Die Angaben beziehen sich auf den 2. Datenschnitt, da die Studie nach dem 1. Datenschnitt noch weitere Patienten rekrutiert hat. Alle Analysen wurden basierend auf der FAS-Population durchgeführt, die insgesamt 79 Patienten umfasste, die in der Studie PEDFIC 2 mindestens 1 Dosis Odevixibat erhalten haben.
17	Ergebnisse und Schätzmethoden	Der erwartete Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis, d. h. einer chirurgischen Gallendiversion, Lebertransplantation oder Tod, welcher bei einer unbehandelten Population erwartbar ist, hängt vom PFIC-Typ und der Altersverteilung der eingeschlossenen Patienten ab. Der erwartete Anteil an Patienten mit Ereignissen wird unter Verwendung einer auf Daten von NAPPED basierenden Referenzpopulation berechneten Wahrscheinlichkeit für ein Ereignis für die Studienpopulation kalkuliert, sobald für jeden Patienten das Alter und der PFIC-Typ bekannt sind. Wenn beispielsweise der erwartete Anteil mit mindestens einem Ereignis in der Studienpopulation auf 30 % geschätzt wird und wenn dann in der Studie gezeigt wird, dass der Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis während der Behandlung mit Odevixibat nur 10 % beträgt, beträgt die Power etwa 89 bis 96 % (1-seitiger Test, alpha = 2,5 %) für ein Konfidenzintervall mit oberer Grenze < 30 % basierend auf einer Stichprobengröße von n = 48 bis 60. Die Stichprobengröße von 60 für Kohorte 2 wurde basierend auf der Verfügbarkeit von Patienten der Zielpopulation zur Bewertung des therapeutischen Nutzens für diese

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten geschätzt.
18	Zusätzliche Analysen	Nicht zutreffend.
19	Unerwünschte Wirkungen	Die Angaben basieren auf einer gepoolten Analyse der Studien PEDFIC 1 und PEDFIC 2 (2. Datenschnitt). Während des Phase III-Studienprogramms traten folgende UE auf: • UE = 71 (84,5 %) • UE im Zusammenhang mit der Studienmedikation = 35 (41,7 %) • Schwere UE = 8 (9,5 %) • SUE = 9 (10,7 %) • SUE im Zusammenhang mit der Studienmedikation = 0 (0 %) • UE, die zu einer Unterbrechung der Behandlung führten = 21 (25,0 %) • UE, die zu einem Abbruch der Behandlung führten = 5 (6,0 %) • UE im Zusammenhang mit der Studienmedikation, die zu einem Abbruch der Behandlung führten = 2 (2,4 %) • UE mit Todesfolge: = 0 (0 %)
Diskussion		
20	Interpretation (z.B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Die Langzeitbehandlung mit Odevixibat 120 µg/kg/Tag führte bei Patienten mit PFIC zu einem anhaltenden klinischen Nutzen über vielzählige mit der Erkrankung assoziierte Ausprägungen hinweg. Dies umfasst z. B. die Linderung der Cholestase gemessen mittels s-BA-Spiegel und biochemischen Leberparametern, signifikanten Verbesserungen in der Schwere des Pruritus, stabilisierter oder verbesserter PELD/MELD sowie gleichzeitige Verbesserungen von Schlafparametern und Wachstum. Das Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil von Odevixibat bei Patienten mit PFIC ist akzeptabel und konsistent mit den bereits berichteten Daten. Im Rahmen der Studie PEDFIC 2 traten keine neuen Sicherheitssignale auf.
21	Generalisierbarkeit (z.B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Compliance-Raten basierend auf ausgegebenen/zurückgegebenen Kapseln werden bei Studienvisiten im eCRF gemeldet und zusammengefasst.
a: nach TREND 2004. ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BSEP: bile salt export pump (Gallensalz-Exportpumpe); eCRF: electronic Case Report Form (elektronischer Fallberichtsbogen); eDiary: electronic diary (elektronisches Tagebuch); EMA: European Medicines Agency (europäische Arzneimittelagentur); FAS: Full Analysis Set; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; INR: International Normalized Ratio; Max.: Maximum; Min.: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal/Ereignis; NAPPED: Natural course and Prognosis of PFIC and Effect of biliary Diversion; PFIC: progressive familiäre intrahepatische Cholestase; RoW: Rest of World (restliche Welt); SAS®: Statistical Analysis System (statistische Software); s-BA: serum bile acid (Serumgallensäure); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UDCA: ursodeoxycholic acid (Ursodesoxycholsäure); UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal (obere Normwertgrenze)		

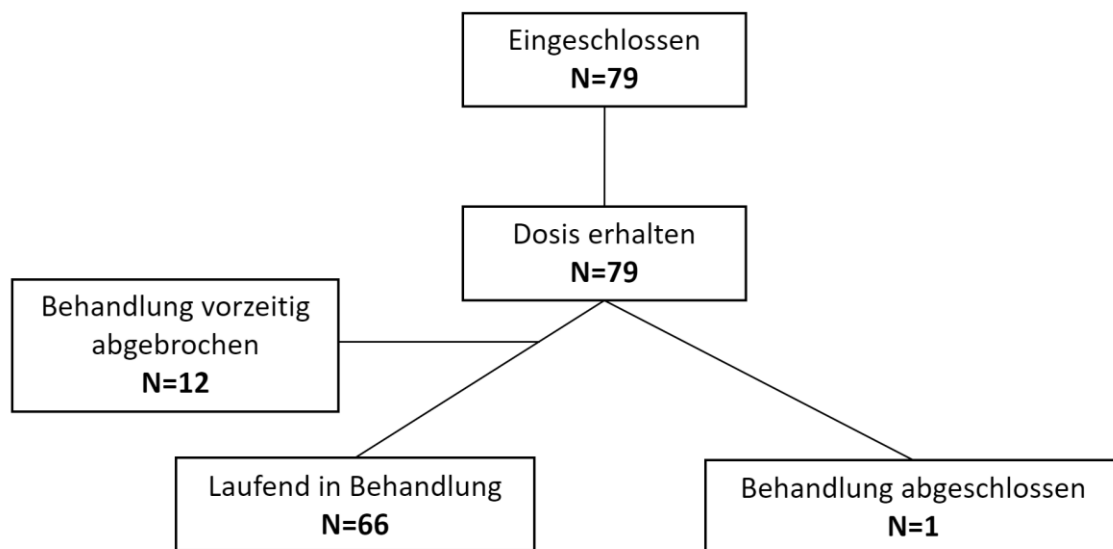


Abbildung 4-10: Patienten-Flow-Chart (Studie PEDFIC 2)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene, In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene, In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden, Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-125 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PEDFIC 1

Studie: PEDFIC 1

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Protocol Final Amendment 6 A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Demonstrate Efficacy and Safety of A4250 in Children with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Types 1 and 2 (PEDFIC 1) 24.06.2019 [34]	A
Clinical Study Report A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Demonstrate Efficacy and Safety of A4250 in Children with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Types 1 and 2 (PEDFIC 1) 30.10.2020 [27]	B
Zusatzanalysen Studie PEDFIC 1 Albireo AB [12; 13]	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C

Bei der Studie PEDFIC 1 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Phase III-Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Patienten und behandelnde Personen waren verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Patienten und behandelnde Personen waren verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Studie PEDFIC 1 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde computerbasiert erzeugt. Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen erfolgte mit Hilfe eines interaktiven Web-Response-System (IWRS). Die Patienten wurden auf die drei Behandlungsarme Odevixibat 40 µg/kg/Tag, Odevixibat 120 µg/kg/Tag und Placebo mit einem Zuteilungsverhältnis von 1 : 1 : 1 randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach folgenden Faktoren: PFIC-Typ (Typ 1 und 2) und Alter (6 Monate bis 5 Jahre, 6 bis 12 Jahre und 13 bis ≤ 18 Jahre). Patienten und behandelnde Personen waren verblindet. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. Somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtmortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C

Patienten, Betreuungspersonen und behandelnde Personen waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Somit kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Serumgallensäure (s-BA)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Patienten, Betreuungspersonen und behandelnde Personen waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Da Änderungen der gemessenen s-BA dazu führen könnten, dass die Zuordnung eines Patienten zu Placebo oder Odevixibat offenbart wird, wurden die s-BA-Spiegel von einem Zentrallabor bestimmt. Der Prüfarzt, die Patienten und der Sponsor blieben für die Ergebnisse verblindet. Somit kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Serumgallensäure (s-BA)“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Patienten- und betreuungspersonberichtete Angaben zu Pruritus, Kratzen und Schlafparametern (Albireo PRO/ObsRO)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Patienten, Betreuungspersonen und behandelnde Personen waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Das gesamte Studienpersonal und die Patienten waren in der Studie PEDFIC 1 verblindet (doppelblindes Studiendesign). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Für den Endpunkt „Patienten- und betreuungspersonberichtete Angaben zu Pruritus, Kratzen und Schlafparametern (Albireo PRO/ObsRO)“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

Endpunkt: Leberparameter**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Patienten, Betreuungspersonen und behandelnde Personen waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Das gesamte Studienpersonal und die Patienten waren in der Studie PEDFIC 1 verblindet (doppelblindes Studiendesign). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Für den Endpunkt „Leberparameter“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

Endpunkt: Wachstumsparameter**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Patienten, Betreuungspersonen und behandelnde Personen waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Das gesamte Studienpersonal und die Patienten waren in der Studie PEDFIC 1 verblindet (doppelblindes Studiendesign). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Für den Endpunkt „Wachstumsparameter“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

Endpunkt: Chirurgische Eingriffe**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Patienten, Betreuungspersonen und behandelnde Personen waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Das gesamte Studienpersonal und die Patienten waren in der Studie PEDFIC 1 verblindet (doppelblindes Studiendesign). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Für den Endpunkt „Chirurgische Eingriffe“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

Endpunkt: Gesamteindruck von Symptomen und Veränderungen (GIS/GIC)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Patienten, Betreuungspersonen und behandelnde Personen waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Das gesamte Studienpersonal und die Patienten waren in der Studie PEDFIC 1 verblindet (doppelblindes Studiendesign). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Für den Endpunkt „Gesamteindruck von Symptomen und Veränderungen (GIS/GIC)“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

Endpunkt: Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Patienten, Betreuungspersonen und behandelnde Personen waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Das gesamte Studienpersonal und die Patienten waren in der Studie PEDFIC 1 verblindet (doppelblindes Studiendesign). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Für den Endpunkt „Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

Endpunkt: Sicherheit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Patienten, Betreuungspersonen und behandelnde Personen waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Das gesamte Studienpersonal und die Patienten waren in der Studie PEDFIC 1 verblindet (doppelblindes Studiendesign). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Für den Endpunkt „Sicherheit“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

Tabelle 4-126 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PEDFIC 2

Studie: PEDFIC 2

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Protocol Final Amendment 4 An Open-label Extension Study to Evaluate Long-term Efficacy and Safety of A4250 in Children with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Types 1 and 2 (PEDFIC 2) 24.10.2019 [41]	A
Interim Clinical Study Report An Open-label Extension Study to Evaluate Long-term Efficacy and Safety of A4250 in Children with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Types 1 and 2 (PEDFIC 2) 21.10.2020 [39]	B
Addendum to Interim Clinical Study Report (PEDFIC 2) [40]	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C

Bei der Studie PEDFIC 2 handelt es sich um eine offene einarmige Phase III-Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Bei der Studie PEDFIC 2 handelt es sich um eine offene einarmige Phase III-Studie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Bei der Studie PEDFIC 2 handelt es sich um eine offene einarmige Phase III-Studie.

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Studie PEDFIC 2 wurde offen durchgeführt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Studie PEDFIC 2 wurde offen durchgeführt.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend (nicht randomisierte Studie).

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtmortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Studie PEDFIC 2 wurde offen durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend (nicht randomisierte Studie).

Endpunkt: Serumgallensäure (s-BA)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Studie PEDFIC 2 wurde offen durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend (nicht randomisierte Studie).

Endpunkt: Patienten- und betreuungspersonberichtete Angaben zu Pruritus, Kratzen und Schlafparametern (Albireo PRO/ObsRO)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Studie PEDFIC 2 wurde offen durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend (nicht randomisierte Studie).

Endpunkt: Leberparameter**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Studie PEDFIC 2 wurde offen durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend (nicht randomisierte Studie).

Endpunkt: Wachstumsparameter**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Studie PEDFIC 2 wurde offen durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend (nicht randomisierte Studie).

Endpunkt: Chirurgische Eingriffe**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Studie PEDFIC 2 wurde offen durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend (nicht randomisierte Studie).

Endpunkt: Gesamteindruck von Symptomen und Veränderungen (GIS/GIC)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Studie PEDFIC 2 wurde offen durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend (nicht randomisierte Studie).

Endpunkt: Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Studie PEDFIC 2 wurde offen durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend (nicht randomisierte Studie).

Endpunkt: Sicherheit**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Studie PEDFIC 2 wurde offen durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend (nicht randomisierte Studie).

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.

Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- ☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Weitere Analysen**Serumgallensäure (s-BA)**

Tabelle 4-127: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für die 70%ige Verringerung des s-BA-Spiegels von Baseline zu EOT oder des Erreichens eines Spiegels von $< 70 \mu\text{mol/l}$ nach einer Behandlungsphase von 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (logistische Regression)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 $\mu\text{g/kg/Tag}$	120 $\mu\text{g/kg/Tag}$	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
n (%) [95 %-KI] ¹	10 (43,5) [23,19; 65,51]	4 (21,1) [6,05; 45,57]	0 (0) [0,00; 16,84]
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	Nb [Nb; Nb]	Nb [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ²	Nb	Nb	---

¹ Das exakte Clopper-Pearson-KI wird für n (%) der Responder angegeben.

² Die Schätzungen liegen aufgrund des Problems der Modellkonvergenz, das möglicherweise durch eine quasi vollständige Trennung der Datenpunkte verursacht wird, nicht vor.

Hinweis: Für OR bedeutet ein Wert > 1 einen Vorteil für Odevixibat, ein Wert < 1 einen Vorteil für Placebo.

EOT: End of Treatment (Behandlungsende); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Responder; Nb: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); s-BA: serum bile acid (Serumgallensäure)

Tabelle 4-128: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für die 70%ige Verringerung des s-BA-Spiegels von Baseline zu EOT oder des Erreichens eines Spiegels von $< 70 \mu\text{mol/l}$ nach einer Behandlungsphase von 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ohne Patienten mit einem Baseline-Wert von $\leq 70 \mu\text{mol/l}$)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 $\mu\text{g/kg/Tag}$	120 $\mu\text{g/kg/Tag}$	Placebo
Statistik	N = 23	N = 18	N = 19
n (%) [95 %-KI] ¹	10 (43,5) [23,19; 65,51]	4 (22,2) [6,41; 47,64]	0 (0) [0,00; 17,65]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	0,432 [0,2226; 0,6416]	0,226 [-0,0043; 0,4565]	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 18	N = 19
Statistik			
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	Nb [3,946; Nb]	Nb [1,011; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁴	0,0016	0,0171	---
RR (Odevixibat vs. Placebo); [95 %-KI] ⁵	Nb [Nb; Nb]	Nb [Nb; Nb]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	Nb [Nb; Nb]	Nb [Nb; Nb]	---

¹ Das exakte Clopper-Pearson-KI wird für n (%) der Responder angegeben.

² Miettinen-Nurminen-Score KI für RD mit Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren

³ Das exakte KI wird basierend auf Vollset, Hirji und Elashoff (1991) [28] angegeben, adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren.

⁴ Cochran-Mantel-Haenszel-Test

⁵ Greenland und Robins (1985) [29], adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren

⁶ Adjustierter p-Wert, berechnet aus dem 95 %-KI

Hinweis: Für OR und RR bedeutet ein Wert > 1 einen Vorteil für Odevixibat, ein Wert < 1 einen Vorteil für Placebo.

EOT: End of Treatment (Behandlungsende); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Responder; Nb: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; s-BA: serum bile acid (Serumgallensäure)

Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]

Tabelle 4-129: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für die 70%ige Verringerung des s-BA-Spiegels von Baseline zu EOT oder des Erreichens eines Spiegels von < 70 µmol/l nach einer Behandlungsphase von 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Tipping Point Analyse)

Tipping Point ausgehend von der Primäranalyse	PEDFIC 1	Odevixibat		
		40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
		N = 23	N = 19	N = 20
Umschlag am Tipping Point	Statistik			
	n (%) [95 %-KI] ¹	10 (43,5) [23,19; 65,51]	4 (21,1) [6,05; 45,57]	3 (15,0) [3,21; 37,89]
	RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	0,246 [-0,0067; 0,4988]	0,060 [-0,1998; 0,3192]	---

Tipping Point ausgehend von der Primäranalyse	PEDFIC 1	Odevixibat		
		40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
		N = 23	N = 19	N = 20
Statistik				
	OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	5,8 [0,97; 39,31]	1,5 [0,22; 11,99]	---
	1-seitiger p-Wert ⁴	0,0138	0,3100	---
	RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	3,08 [1,016; 9,349]	1,42 [0,362; 5,538]	---
	1-seitiger p-Wert ⁶	0,0234	0,3083	---
¹ Das exakte Clopper-Pearson-KI wird für n (%) der Responder angegeben. ² Miettinen-Nurminen-Score KI für RD mit Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren ³ Das exakte KI wird basierend auf Vollset, Hirji und Elashoff (1991) [28] angegeben, adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren. ⁴ Cochran-Mantel-Haenszel-Test ⁵ Greenland und Robins (1985) [29], adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren ⁶ Adjustierter p-Wert, berechnet aus dem 95 %-KI Hinweis: Für OR und RR bedeutet ein Wert > 1 einen Vorteil für Odevixibat, ein Wert < 1 einen Vorteil für Placebo. EOT: End of Treatment (Behandlungsende); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Responder; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; s-BA: serum bile acid (Serumgallensäure) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]				

Tabelle 4-130: Ergebnisse der Analyse der Veränderung des nüchternen s-BA-Spiegels (µg/ml) von Baseline zu Woche 4, 12 und 22 – 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Baseline			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	103,95 (46,715)	101,79 (61,352)	101,11 (40,984)
Median (Min.; Max.)	93,14 (31; 247,1)	77,00 (14,7; 244,9)	103,96 (23,1; 177,7)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Woche 4			
n (%)	21 (91,3)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	71,06 (52,458)	77,68 (56,428)	103,86 (56,617)
Median (Min.; Max.)	84,15 (2; 176,5)	92,73 (0,8; 184,2)	97,22 (0,8; 233,7)
Änderung von Baseline zu Woche 4			
n (%)	21 (91,3)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	-35,37 (61,371)	-24,11 (48,821)	2,75 (28,117)
Median (Min.; Max.)	-25,33 (-244,3; 73,9)	-15,73 (-156,5; 54,7)	0,61 (-40,2; 66)
LS Mean (SE) ¹	-35,23 (12,407)	-24,08 (12,941)	2,95 (13,087)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-38,18 (13,430) [-65,13; -11,23]	-27,03 (13,810) [-54,76; 0,70]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0032	0,0279	---
Hedges' g [95 %-KI]	-3,00 [-3,89; -2,10]	-2,08 [-2,86; -1,30]	---
% Änderung von Baseline zu Woche 4			
n (%)	21 (91,3)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	-33,14 (45,957)	-21,65 (54,525)	-1,75 (35,778)
Median (Min.; Max.)	-20,86 (-98,8; 72,1)	-24,77 (-99; 108,9)	0,41 (-96,5; 52,5)
Woche 12			
n (%)	20 (87,0)	16 (84,2)	17 (85,0)
MW (SD)	58,01 (58,801)	65,62 (52,382)	100,23 (52,510)
Median (Min.; Max.)	62,09 (0,8; 234,9)	60,66 (1,2; 173,6)	96,81 (4,5; 215,7)
Änderung von Baseline zu Woche 12			
n (%)	20 (87,0)	16 (84,2)	17 (85,0)
MW (SD)	-46,45 (69,442)	-43,48 (67,322)	3,04 (41,413)
Median (Min.; Max.)	-41,56 (-245,1; 77,8)	-27,88 (-161,2; 45,8)	6,13 (-80,9; 90,5)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
LS Mean (SE) ¹	-42,27 (13,808)	-38,46 (14,875)	3,21 (14,797)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo)¹ [95 %-KI] ¹	-45,48 (16,221) [-77,99; -12,97]	-41,68 (17,120) [-75,98; -7,37]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0035	0,0091	---
Hedges' g [95 %-KI]	-3,19 [-4,16; -2,22]	-2,81 [-3,77; -1,85]	---
% Änderung von Baseline zu Woche 12			
n (%)	20 (87,0)	16 (84,2)	17 (85,0)
MW (SD)	-43,42 (48,536)	-33,63 (52,623)	4,88 (52,050)
Median (Min.; Max.)	-44,45 (-99,2; 49,5)	-42,39 (-98,2; 54)	7,24 (-80,5; 140,6)
Woche 22 – 24			
n (%)	18 (78,3)	16 (84,2)	15 (75,0)
MW (SD)	43,22 (46,565)	76,93 (58,164)	104,68 (51,293)
Median (Min.; Max.)	14,20 (0,4; 133,6)	74,76 (1; 182,8)	100,90 (8,9; 190)
Änderung von Baseline zu Woche 22 – 24			
n (%)	18 (78,3)	16 (84,2)	15 (75,0)
MW (SD)	-57,81 (67,157)	-34,19 (75,348)	5,34 (39,366)
Median (Min.; Max.)	-47,28 (-243,7; 22,1)	-28,08 (-219; 94,4)	-0,41 (-63,3; 70,7)
LS Mean (SE) ¹	-49,94 (14,190)	-29,70 (15,170)	9,21 (15,276)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo)¹ [95 %-KI] ¹	-59,15 (16,934) [-93,20; -25,11]	-38,91 (17,779) [-74,66; -3,16]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0005	0,0168	---
Hedges' g [95 %-KI]	-4,03 [-5,22; -2,84]	-2,56 [-3,51; -1,61]	---
% Änderung von Baseline zu Woche 22 – 24			
n (%)	18 (78,3)	16 (84,2)	15 (75,0)
MW (SD)	-54,53 (47,971)	-19,42 (64,927)	8,77 (54,631)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Median (Min.; Max.)	-78,50 (-98,7; 28)	-29,13 (-98,4; 111,1)	-0,52 (-61,7; 155,3)
¹ Die Analyse basierte auf einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) mit Baseline-Daten zum nüchternen s-BA-Spiegel als Kovariate und Behandlungsgruppe, Studienvisite, Interaktion von Behandlung zu Besuch, Interaktion von Behandlung zu Studienbeginn und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixe Effekte unter Verwendung der beobachteten Daten. KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MMRM: Mixed Model Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Messung; PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); s-BA: serum bile acid (Serumgallensäure); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

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

Pruritusbewertungen

Tabelle 4-131: Ergebnisse der Analyse des Anteils positiver Pruritusbewertungen auf Patientenebene über den 24-wöchigen Behandlungszeitraum – Morgendliche und abendliche Scores kombiniert (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht-parametrische ANCOVA)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
n (%)	23 (100)	19 (100)	20 (100)
MW (SD)	58,31 (29,757)	47,69 (35,351)	28,74 (23,295)
Median (Min.; Max.)	60,12 (1,8; 97)	45,51 (0; 91,3)	23,35 (0,9; 79,2)
1-seitiger p-Wert ¹	0,0025	0,0216	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
¹ Die Analyse basierte auf einer nicht-parametrischen ANCOVA unter Verwendung der Rangwerte. Die Anteile positiver Pruritusbewertungen auf Patientenebene über einen 24-wöchigen Behandlungszeitraum werden ohne Berücksichtigung von Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren geordnet. Bei Gleichstand wird der Wert der Mittelränge verwendet. Die Pruritus-Baseline-Scores werden ebenfalls auf die gleiche Weise geordnet. ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; ObsRO: Observer Reported Outcome (betreuungspersonberichtetes Ergebnis); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-132: Ergebnisse der Analyse des Anteils positiver Pruritusbewertungen auf Patientenebene über den 24-wöchigen Behandlungszeitraum – Morgendliche und abendliche Scores kombiniert (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (bis zum letzten Berichtstag ¹)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
n (%)	23 (100)	19 (100)	20 (100)
MW (SD)	61,81 (28,873)	51,93 (35,670)	32,81 (26,587)
Median (Min.; Max.)	70,54 (2,4; 97)	68,71 (0; 91,3)	23,35 (0,9; 79,2)
LS Mean (SE) ²	58,20 (8,931)	51,27 (9,845)	29,86 (9,492)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ²	28,33 (9,557)	21,41 (10,296)	---
[95 %-KI] ²	[9,17; 47,49]	[0,77; 42,05]	---
1-seitiger p-Wert ²	0,0023	0,0212	---
Hedges' g [95 %-KI]	3,08 [2,20; 3,97]	2,22 [1,42; 3,01]	---
¹ Eine positive Pruritusbewertung ist definiert als ein Kratz-Score von ≤ 1 oder eine Verringerung um mindestens einen Punkt vom Baseline-Wert auf dem Albireo ObsRO Instrument basierend auf dem gerundeten Baseline-Wert. Der Nenner zur Berechnung des Anteils ist (letzter Berichtstag x 2). Alle fehlenden Daten vor oder am letzten Berichtstag werden als negative Bewertungen gewertet. ² ANCOVA-Modell mit gerundetem morgendlichen und abendlichen Baseline-Wert als Kovariaten und Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; ObsRO: Observer Reported Outcome (betreuungspersonberichtetes			

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik Ergebnis); PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-133: Ergebnisse der Analyse des Anteils positiver Pruritusbewertungen auf Patientenebene über den 24-wöchigen Behandlungszeitraum – Morgendliche und abendliche Scores kombiniert (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ohne Baseline-Score von 0 oder 1 ¹)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
n (%)	23 (100)	19 (100)	20 (100)
MW (SD)	58,31 (29,757)	48,64 (36,128)	28,74 (23,295)
Median (Min.; Max.)	60,12 (1,8; 97)	57,11 (0; 91,3)	23,35 (0,9; 79,2)
LS Mean (SE) ²	58,58 (8,688)	52,06 (9,602)	30,34 (9,244)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ²	28,24 (9,269)	21,72 (10,029)	---
[95 %-KI] ²	[9,64; 46,83]	[1,61; 41,84]	---
1-seitiger p-Wert ²	0,0018	0,0174	---
Hedges' g [95 %-KI]	3,15 [2,26; 4,05]	2,31 [2,26; 4,05]	---
¹ Patienten mit einem auf 0 oder 1 gerundeten morgendlichen oder abendlichen Baseline-Mittelwerten werden von der Analyse ausgeschlossen. ² ANCOVA-Modell mit gerundetem morgendlichen und abendlichen Baseline-Wert als Kovariaten und Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; ObsRO: Observer Reported Outcome (betreuungspersonberichtetes Ergebnis); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-134: Ergebnisse der Analyse des Anteils positiver Pruritusbewertungen auf Patientenebene über den 24-wöchigen Behandlungszeitraum – Morgendliche und abendliche Scores kombiniert (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (basierend auf ungerundeten Baseline-Werten)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
n (%)	23 (100)	19 (100)	20 (100)
MW (SD)	50,98 (32,059)	37,64 (36,709)	18,98 (21,237)
Median (Min.; Max.)	55,95 (0; 96,4)	31,14 (0; 89,5)	8,51 (0; 79,2)
LS Mean (SE) ¹	53,14 (8,920)	42,77 (9,782)	21,96 (9,441)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	31,18 (9,526) [12,08; 50,28]	20,81 (10,186) [0,39; 41,23]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0009	0,0230	---
Hedges' g [95 %-KI]	3,40 [2,47; 4,34]	2,17 [1,37; 2,96]	---
¹ ANCOVA-Modell mit ungerundetem morgendlichen und abendlichen Baseline-Wert als Kovariaten und Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; ObsRO: Observer Reported Outcome (betreuungspersonberichtetes Ergebnis); PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-135: Ergebnisse für den Anteil der Responder für Pruritusbewertungen in den Wochen 12 und 24 basierend auf 2-wöchentlichen und monatlichen Ergebnissen – Morgendliche Scores (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Woche 12 (2-wöchentlicher Score)			
n (%) [95 %-KI] ¹	14 (60,9) [38,54; 80,29]	8 (42,1) [20,25; 66,50]	2 (10,0) [1,23; 31,70]

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	0,436 [0,1978; 0,6747]	0,307 [0,0665; 0,5472]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	15,14 [2,257; 144,420]	5,50 [0,982; 70,597]	---
1-seitiger p-Wert ⁴	0,0003	0,0121	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	6,30 [1,587; 25,024]	4,21 [0,965; 18,405]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,0044	0,0279	---
Woche 12 (monatlicher Score)			
n (%) [95 %-KI] ¹	13 (56,5) [34,49; 76,81]	8 (42,1) [20,25; 66,50]	2 (10,0) [1,23; 31,70]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	0,400 [0,1586; 0,6413]	0,307 [0,0665; 0,5472]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	12,05 [1,882; 116,366]	5,50 [0,982; 70,597]	---
1-seitiger p-Wert ⁴	0,0009	0,0121	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	5,83 [1,449; 23,485]	4,21 [0,965; 18,405]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,0065	0,0279	---
Woche 24 (2-wöchentlicher Score)			
n (%) [95 %-KI] ¹	10 (39,1) [19,71; 61,46]	6 (33,3) [13,34; 59,01]	2 (11,8) [1,46; 36,44]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	0,230 [-0,0269; 0,4875]	0,189 [-0,0819; 0,4605]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	4,86 [0,755; 48,766]	3,88 [0,524; 41,272]	---
1-seitiger p-Wert ⁴	0,0310	0,0679	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	3,31 [0,824; 13,298]	2,86 [0,669; 12,247]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,0459	0,0781	---
Woche 24 (monatlicher Score)			

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
n (%) [95 %-KI] ¹	12 (52,2) [30,59; 73,18]	8 (42,1) [20,25; 66,50]	3 (15,8) [3,38; 39,58]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	0,304 [0,0467; 0,5620]	0,221 [-0,0480; 0,4891]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	5,79 [1,103; 35,257]	3,97 [0,693; 26,237]	---
1-seitiger p-Wert ⁴	0,0087	0,0396	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	3,27 [1,083; 9,892]	2,67 [0,838; 8,486]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,0178	0,0484	---
¹ Das exakte Clopper-Pearson-KI wird für n (%) der Responder angegeben. ² Miettinen-Nurminen-Score KI für RD mit Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren ³ Das exakte KI wird basierend auf Vollset, Hirji und Elashoff (1991) [28] angegeben, adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren. ⁴ Cochran-Mantel-Haenszel-Test ⁵ Greenland und Robins (1985) [29], adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren ⁶ Nicht adjustierter p-Wert, berechnet aus dem 95 %-KI Hinweis: Für OR und RR bedeutet ein Wert > 1 einen Vorteil für Odevixibat, ein Wert < 1 einen Vorteil für Placebo. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Responder; ObsRO: Observer Reported Outcome (betreuungspersonberichtetes Ergebnis); OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-136: Ergebnisse für den Anteil der Responder für Pruritusbewertungen in den Wochen 12 und 24 basierend auf 2-wöchentlichen und monatlichen Ergebnissen – Abendliche Scores (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
Woche 12 (2-wöchentlicher Score)			
n (%) [95 %-KI] ¹	15 (65,2) [42,73; 83,62]	7 (36,8) [16,29; 61,64]	2 (10,0) [1,23; 31,70]

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	0,474 [0,2395; 0,7077]	0,242 [-0,0090; 0,4928]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	19,47 [2,728; 184,738]	4,78 [0,764; 53,952]	---
1-seitiger p-Wert ⁴	0,0001	0,0266	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	6,77 [1,726; 26,563]	3,70 [0,839; 16,284]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,0030	0,0420	---
Woche 12 (monatlicher Score)			
n (%) [95 %-KI] ¹	14 (60,9) [38,54; 80,29]	7 (36,8) [16,29; 61,64]	2 (10,0) [1,23; 31,70]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	0,436 [0,1978; 0,6747]	0,242 [-0,0090; 0,4928]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	15,14 [2,257; 144,420]	4,78 [0,764; 53,952]	---
1-seitiger p-Wert ⁴	0,0003	0,0266	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	6,30 [1,587; 25,024]	3,70 [0,839; 16,284]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,0044	0,0420	---
Woche 24 (2-wöchentlicher Score)			
n (%) [95 %-KI] ¹	13 (56,5) [34,49; 76,81]	6 (33,3) [13,34; 59,01]	2 (11,8) [1,46; 36,44]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	0,380 [0,1276; 0,6322]	0,189 [-0,0819; 0,4605]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	9,74 [1,519; 92,953]	3,88 [0,524; 41,272]	---
1-seitiger p-Wert ⁴	0,0024	0,0679	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	4,78 [1,245; 18,383]	2,86 [0,669; 12,247]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,0113	0,0781	---
Woche 24 (monatlicher Score)			

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
n (%) [95 %-KI] ¹	12 (52,2) [30,59; 73,18]	6 (31,6) [12,58; 56,55]	2 (10,5) [1,30; 33,14]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	0,358 [0,1135; 0,6032]	0,191 [-0,0647; 0,4470]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	9,29 [1,460; 88,221]	4,04 [0,555; 42,671]	---
1-seitiger p-Wert ⁴	0,0028	0,0596	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	4,84 [1,255; 18,629]	3,00 [0,699; 12,875]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,0110	0,0697	---
¹ Das exakte Clopper-Pearson-KI wird für n (%) der Responder angegeben. ² Miettinen-Nurminen-Score KI für RD mit Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren ³ Das exakte KI wird basierend auf Vollset, Hirji und Elashoff (1991) [28] angegeben, adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren. ⁴ Cochran-Mantel-Haenszel-Test ⁵ Greenland und Robins (1985) [29], adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren ⁶ Nicht adjustierter p-Wert, berechnet aus dem 95 %-KI Hinweis: Für OR und RR bedeutet ein Wert > 1 einen Vorteil für Odevixibat, ein Wert < 1 einen Vorteil für Placebo. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Responder; ObsRO: Observer Reported Outcome (betreuungspersonberichtetes Ergebnis); OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-137: Analyse des Anteils positiver Pruritusbewertungen auf Patientenebene über die Zeit – Morgendliche Scores (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
Woche 0 – 4			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	48,14 (29,546)	47,37 (36,786)	31,07 (24,308)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Median (Min.; Max.)	53,57 (0; 96,4)	53,57 (0; 100)	30,36 (0; 89,3)
LS Mean (SE) ¹	54,81 (8,632)	56,06 (9,142)	38,05 (9,167)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	16,76 (9,240) [-1,75; 35,28]	18,01 (9,714) [-1,46; 37,48]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0375	0,0345	---
Hedges' g [95 %-KI]	1,89 [1,17; 2,61]	1,97 [1,20; 2,73]	---
Woche 0 – 12			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	56,06 (28,402)	52,26 (33,531)	31,07 (24,034)
Median (Min.; Max.)	60,71 (7,1; 98,8)	63,10 (0; 96,4)	24,40 (1,2; 71,4)
LS Mean (SE) ¹	57,65 (8,427)	55,10 (8,925)	33,06 (8,949)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	24,59 (9,020) [6,51; 42,67]	22,04 (9,483) [3,04; 41,05]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0043	0,0119	---
Hedges' g [95 %-KI]	2,84 [1,99; 3,68]	2,47 [1,63; 3,30]	---
Woche 0 – 24			
n (%)	55,73 (30,676)	48,92 (35,731)	28,17 (23,596)
MW (SD)	64,29 (3,6; 98,8)	63,87 (0; 92,2)	20,36 (1,2; 76,8)
Median (Min.; Max.)	64,29 (3,6; 98,8)	63,87 (0; 92,29)	20,36 (1,2; 76,8)
LS Mean (SE) ¹	56,88 (8,829)	50,79 (9,350)	30,36 (9,376)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	26,52 (9,450) [7,58; 45,45]	20,43 (9,935) [0,52; 40,34]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0035	0,0222	---
Hedges' g [95 %-KI]	2,92 [2,06; 3,78]	2,18 [1,39; 2,98]	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
¹ ANCOVA-Modell mit gerundetem morgendlichen Baseline-Wert als Kovariate und Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; ObsRO: Observer Reported Outcome (betreuungspersonberichtetes Ergebnis); PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-138: Analyse des Anteils positiver Pruritusbewertungen auf Patientenebene über die Zeit – Abendliche Scores (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Woche 0 – 4			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	54,66 (31,623)	37,59 (33,256)	35,89 (31,552)
Median (Min.; Max.)	67,86 (0; 100)	28,57 (0; 96,4)	30,36 (0; 96,4)
LS Mean (SE) ¹	57,08 (9,007)	44,80 (9,805)	38,37 (9,566)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	18,71 (9,644) [-0,62; 38,03]	6,42 (10,332) [-14,28; 27,13]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0288	0,2683	---
Hedges' g [95 %-KI]	2,02 [1,28; 2,75]	0,66 [0,02; 1,31]	---
Woche 0 – 12			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	61,65 (30,358)	46,05 (34,366)	33,63 (33,113)
Median (Min.; Max.)	70,24 (0; 97,6)	55,95 (0; 94)	17,26 (0; 89,3)
LS Mean (SE) ¹	60,58 (9,249)	49,17 (10,069)	33,09 (9,824)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	27,49 (9,903) [7,64; 47,33]	16,08 (10,610) [-5,18; 37,35]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0038	0,0676	---
Hedges' g [95 %-KI]	2,89 [2,03; 3,74]	1,62 [0,89; 2,34]	---
Woche 0 – 24			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	60,89 (30,622)	46,47 (36,858)	29,31 (29,481)
Median (Min.; Max.)	74,40 (0; 95,2)	38,32 (0; 90,4)	15,91 (0,6; 87,4)
LS Mean (SE) ¹	59,09 (9,117)	48,52 (9,925)	28,74 (9,683)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	30,36 (9,761) [10,80; 49,92]	19,78 (10,458) [-1,17; 40,74]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0015	0,0319	---
Hedges' g [95 %-KI]	3,24 [2,33; 4,14]	2,02 [1,25; 2,79]	---
¹ ANCOVA-Modell mit gerundetem abendlichem Baseline-Wert als Kovariate und Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; ObsRO: Observer Reported Outcome (betreuungspersonberichtetes Ergebnis); PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-139: Analyse des Anteils positiver Pruritusbewertungen auf Patientenebene für jedes 4-Wochen-Intervall – Morgendliche Scores (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Woche 1 – 4			

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	48,14 (29,546)	47,37 (36,786)	31,07 (24,308)
Median (Min.; Max.)	53,57 (0; 96,4)	53,57 (0; 100)	30,36 (0; 89,3)
LS Mean (SE) ¹	54,81 (8,632)	56,06 (9,142)	38,05 (9,167)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹	16,76 (9,240)	18,01 (9,714)	---
[95 %-KI] ¹	[-1,75; 35,28]	[-1,46; 37,48]	
1-seitiger p-Wert ¹	0,0375	0,0345	---
Hedges' g [95 %-KI]	1,89 [1,17; 2,61]	1,97 [1,20; 2,73]	---
Woche 9 – 12			
n (%)	23 (100,0)	18 (94,7)	20 (100,0)
MW (SD)	65,84 (32,871)	55,95 (39,807)	31,07 (30,174)
Median (Min.; Max.)	78,57 (3,6; 100)	69,64 (0; 100)	21,43 (0; 89,3)
LS Mean (SE) ¹	66,11 (10,174)	56,41 (10,833)	31,52 (10,808)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹	34,59 (10,876)	24,89 (11,574)	---
[95 %-KI] ¹	[12,78; 56,39]	[1,69; 48,09]	
1-seitiger p-Wert ¹	0,0012	0,0180	---
Hedges' g [95 %-KI]	3,30 [2,38; 4,22]	2,30 [1,48; 3,12]	---
Woche 21 – 24			
n (%)	19 (82,6)	16 (84,2)	14 (70,0)
MW (SD)	64,37 (31,925)	54,35 (43,203)	37,30 (40,819)
Median (Min.; Max.)	70,37 (0; 100)	68,52 (0; 100)	19,00 (0; 96,3)
LS Mean (SE) ¹	64,72 (11,978)	52,92 (12,033)	35,04 (12,408)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹	29,68 (13,677)	17,88 (14,005)	---
[95 %-KI] ¹	[2,08; 57,28]	[-10,38; 46,14]	
1-seitiger p-Wert ¹	0,0179	0,1043	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Hedges' g [95 %-KI]	2,44 [1,53; 3,35]	1,46 [0,66; 2,27]	---

¹ ANCOVA-Modell mit gerundetem morgendlichen Baseline-Wert als Kovariate und Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten

ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; ObsRO: Observer Reported Outcome (betreuungspersonberichtetes Ergebnis); PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler)

Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]

Tabelle 4-140: Analyse des Anteils positiver Pruritusbewertungen auf Patientenebene für jedes 4-Wochen-Intervall – Abendliche Scores (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Woche 1 – 4			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	54,66 (31,623)	37,59 (33,256)	35,89 (31,552)
Median (Min.; Max.)	67,86 (0; 100)	28,57 (0; 96,4)	30,36 (0; 96,4)
LS Mean (SE) ¹	57,08 (9,007)	44,80 (9,805)	38,37 (9,566)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹	18,71 (9,644)	6,42 (10,332)	---
[95 %-KI] ¹	[-0,62; 38,03]	[-14,28; 27,13]	
1-seitiger p-Wert ¹	0,0288	0,2683	---
Hedges' g [95 %-KI]	2,02 [1,28; 2,75]	0,66 [0,02; 1,31]	---
Woche 9 – 12			
n (%)	23 (100,0)	18 (94,7)	20 (100,0)
MW (SD)	70,34 (32,687)	51,39 (42,490)	32,14 (36,125)
Median (Min.; Max.)	78,57 (0; 100)	55,36 (0; 100)	14,29 (0; 92,9)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
LS Mean (SE) ¹	68,57 (10,733)	51,70 (11,716)	31,12 (11,410)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹	37,44 (11,463)	20,57 (12,346)	---
[95 %-KI] ¹	[14,46; 60,43]	[-4,18; 45,33]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0009	0,0507	---
Hedges' g [95 %-KI]	3,39 [2,45; 4,32]	1,78 [1,03; 2,53]	---
Woche 21 – 24			
n (%)	19 (82,6)	16 (84,2)	14 (70,0)
MW (SD)	72,76 (31,320)	55,90 (39,904)	33,54 (36,291)
Median (Min.; Max.)	85,19 (0; 100)	62,50 (0; 100)	11,41 (0; 87,5)
LS Mean (SE)¹	68,04 (10,739)	52,70 (11,002)	30,89 (11,231)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹	37,15 (12,300)	21,81 (12,646)	---
[95 %-KI] ¹	[12,33; 61,97]	[-3,71; 47,33]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0021	0,0460	---
Hedges' g [95 %-KI]	3,39 [2,32; 4,46]	1,96 [1,09; 2,84]	---
¹ ANCOVA-Modell mit gerundetem abendlichem Baseline-Wert als Kovariate und Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; ObsRO: Observer Reported Outcome (betreuungspersonberichtetes Ergebnis); PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-141: Sensitivitätsanalyse der Veränderung des monatlichen Scores der Pruritusbewertungen von Baseline bis zum Ende der Behandlung – Durchschnitt der kombinierten morgendlichen und abendlichen Scores (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM mit multipler Imputation ¹)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Baseline			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	3,02 (0,598)	2,75 (0,519)	2,97 (0,639)
Median (Min.; Max.)	3,00 (2,0; 4,0)	2,88 (1,6; 3,4)	2,98 (1,9; 4,0)
Durchschnitt der Woche 1 – 4 (beobachtet)			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	2,31 (0,731)	2,22 (0,730)	2,71 (0,633)
Median (Min.; Max.)	2,36 (0,9; 3,6)	2,35 (0,5; 3,0)	2,80 (1,2; 3,8)
Änderung von Baseline			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	-0,71 (0,687)	-0,53 (0,697)	-0,26 (0,448)
Median (Min.; Max.)	-0,76 (-2,9; 0,2)	-0,38 (-2,3; 0,6)	-0,10 (-1,7; 0,2)
LS Mean (SE) ²	-0,67 (0,182)	-0,59 (0,201)	-0,26 (0,188)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ² [95 %-KI] ¹	-0,40 (0,181) [-0,76; -0,05]	-0,32 (0,194) [-0,70; 0,06]	---
1-seitiger p-Wert ²	0,0129	0,0478	---
Hedges' g [95 %-KI]	-2,18 [-2,94; -1,43]	-1,66 [-2,39; -0,94]	---
Durchschnitt der Woche 9 – 12 (beobachtet)			
n (%)	23 (100,0)	18 (94,7)	20 (100,0)
MW (SD)	1,85 (1,065)	1,97 (1,046)	2,73 (0,750)
Median (Min.; Max.)	1,87 (0,0; 3,9)	2,07 (0,0; 3,4)	2,93 (1,6; 3,9)
Änderung von Baseline			
n (%)	23 (100,0)	18 (94,7)	20 (100,0)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
MW (SD)	-1,17 (1,029)	-0,84 (1,167)	-0,24 (0,521)
Median (Min.; Max.)	-1,13 (-3,8, 0,8)	-0,54 (-3,1, 1,0)	-0,11 (-1,7, 0,5)
LS Mean (SE) ²	-1,13 (0,229)	-0,94 (0,253)	-0,24 (0,240)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹	-0,89 (0,273)	-0,70 (0,289)	---
[95 %-KI] ²	[-1,42; -0,35]	[-1,27; -0,13]	---
1-seitiger p-Wert ²	0,0006	0,0079	---
Hedges' g [95 %-KI]	-3,78 [-4,77; -2,78]	-2,84 [-3,74; -1,93]	---
Durchschnitt der Woche 21 – 24 (beobachtet)			
n (%)	19 (82,6)	16 (84,2)	14 (70,0)
MW (SD)	1,73 (1,196)	1,93 (1,145)	2,54 (0,862)
Median (Min.; Max.)	1,55 (0,0; 4,0)	2,09 (0,0; 3,9)	2,23 (1,3; 4,0)
Änderung von Baseline			
n (%)	19 (82,6)	16 (84,2)	14 (70,0)
MW (SD)	-1,31 (1,108)	-0,88 (1,289)	-0,25 (0,783)
Median (Min.; Max.)	-1,13 (-3,7; 0,9)	-0,69 (-3,3; 1,0)	-0,11 (-2,1; 1,1)
LS Mean (SE) ²	-1,16 (0,258)	-0,79 (0,281)	-0,29 (0,277)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ²	-0,87 (0,327)	-0,49 (0,342)	---
[95 %-KI] ²	[-1,51; -0,23]	[-1,16; 0,18]	---
1-seitiger p-Wert ²	0,0040	0,0739	---
Hedges' g [95 %-KI]	-3,26 [-4,30; -2,21]	-1,77 [-2,62; -0,92]	---
¹ Die Änderung gegenüber Baseline wird als Durchschnitt der Werte der Änderung gegenüber Baseline der morgendlichen und abendlichen Werte berechnet. Die zeitweilig fehlenden monatlichen Werte wurden für jede Behandlung auf der Grundlage nicht fehlender Daten von allen Patienten innerhalb jeder Behandlungsgruppe unter Verwendung des MCMC Imputationsmodells imputiert. Monoton fehlende Daten wurden durch Regression basierend auf Daten der Fragebogen-Absolvierenden im Placebo-Arm ohne fehlenden monatlichen Score (d. h. dem durchschnittlichen Score der letzten 4 Wochen) am Ende der Behandlung imputiert. ² Die Analyse basierte auf einem MMRM mit morgendlichem und abendlichem Baseline-Wert als Kovariaten und Behandlungsgruppe, Zeit (in Monaten), Behandlung-nach-Zeit-Interaktion, Behandlung-nach-Baseline (morgendlich)- und Behandlung-nach-Baseline (abendlich)-Interaktion und			

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten unter Verwendung von mehrfach imputierten Daten. KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MCMC: Markov Chain Monte Carlo; MMRM: Mixed Model Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; ObsRO: Observer Reported Outcome (betreuungspersonberichtetes Ergebnis); PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-142: Sensitivitätsanalyse der Veränderung des monatlichen Scores der Pruritusbewertungen von Baseline bis zum Ende der Behandlung – Kombinierte schlechteste morgendliche und abendliche Scores (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM mit multipler Imputation ¹⁾)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Baseline			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	3,21 (0,550)	2,99 (0,502)	3,19 (0,594)
Median (Min.; Max.)	3,14 (2,3; 4,0)	3,00 (2,1; 3,7)	3,21 (2,0; 4,0)
Durchschnitt der Woche 1 – 4 (beobachtet)			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	2,54 (0,728)	2,40 (0,706)	2,96 (0,616)
Median (Min.; Max.)	2,68 (1,3; 3,8)	2,46 (0,8; 3,3)	3,00 (1,4; 4,0)
Änderung von Baseline			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	-0,67 (0,627)	-0,60 (0,739)	-0,23 (0,458)
Median (Min.; Max.)	-0,64 (-2,7; 0,1)	-0,39 (-2,5; 0,6)	-0,05 (-1,5; 0,3)
LS Mean (SE) ²	-0,75 (0,181)	-0,79 (0,190)	-0,32 (0,188)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ² [95 %-KI] ¹	-0,43 (0,188) [-0,80; -0,06]	-0,47 (0,200) [-0,86; -0,08]	---
1-seitiger p-Wert ²	0,0112	0,0093	---
Hedges' g [95 %-KI]	-2,33 [-3,10; -1,55]	-2,49 [-3,33; -1,66]	---
Durchschnitt der Woche 9 – 12 (beobachtet)			
n (%)	23 (100,0)	18 (94,7)	20 (100,0)
MW (SD)	2,05 (1,105)	2,13 (1,068)	2,98 (0,687)
Median (Min.; Max.)	2,07 (0,0; 4,0)	2,31 (0,0; 3,8)	2,96 (2,0; 4,0)
Änderung von Baseline			
n (%)	23 (100,0)	18 (94,7)	20 (100,0)
MW (SD)	-1,16 (1,046)	-0,91 (1,208)	-0,21 (0,488)
Median (Min.; Max.)	-1,00 (-3,9; 0,9)	-0,53 (-3,6; 0,9)	-0,09 (-1,6; 0,5)
LS Mean (SE) ²	-1,23 (0,237)	-1,16 (0,253)	-0,30 (0,249)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ²	-0,93 (0,292) [-1,50; -0,36]	-0,86 (0,308) [-1,47; -0,26]	---
1-seitiger p-Wert ²	0,0007	0,0025	---
Hedges' g [95 %-KI]	-3,83 [-4,84; -2,83]	-3,43 [-4,44; -2,43]	---
Durchschnitt der Woche 21 – 24 (beobachtet)			
n (%)	19 (82,6)	16 (84,2)	14 (70,0)
MW (SD)	1,94 (1,241)	2,05 (1,194)	2,73 (0,815)
Median (Min.; Max.)	1,96 (0,0; 4,0)	2,44 (0,0; 4,0)	2,52 (1,5; 4,0)
Änderung von Baseline			
n (%)	19 (82,6)	16 (84,2)	14 (70,0)
MW (SD)	-1,28 (1,173)	-0,98 (1,338)	-0,29 (0,748)
Median (Min.; Max.)	-1,09 (-3,9; 0,9)	-0,78 (-3,6; 0,9)	-0,04 (-2,2; 0,6)
LS Mean (SE) ²	-1,26 (0,271)	-1,07 (0,300)	-0,42 (0,300)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ² [95 %-KI] ²	-0,84 (0,354) [-1,54; -0,15]	-0,65 (0,374) [-1,54; -0,15]	---
1-seitiger p-Wert ²	0,0087	0,0405	---
Hedges' g [95 %-KI]	-2,98 [-3,97; -1,98]	-2,18 [-3,08; -1,27]	---

¹ Die zeitweilig fehlenden monatlichen Werte wurden für jede Behandlung auf der Grundlage nicht fehlender Daten von allen Patienten innerhalb jeder Behandlungsgruppe unter Verwendung des MCMC Imputationsmodells imputiert. Monoton fehlende Daten wurden durch Regression basierend auf Daten der Fragebogen-Absolvierenden im Placebo-Arm ohne fehlenden monatlichen Score (d. h. dem durchschnittlichen Score der letzten 4 Wochen) am Ende der Behandlung imputiert.

² Die Analyse basierte auf einem MMRM mit dem schlechtesten morgendlichen und abendlichen Baseline-Wert als Kovariaten und Behandlungsgruppe, Zeit (in Monaten), Behandlung-nach-Zeit-Interaktion, Behandlung-nach-Baseline (morgendlich)- und Behandlung-nach-Baseline (abendlich)-Interaktion und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten unter Verwendung von mehrfach imputierten Daten.

KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MCMC: Markov Chain Monte Carlo; MMRM: Mixed Model Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; ObsRO: Observer Reported Outcome (betreuungspersonberichtetes Ergebnis); PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler)

Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]

Tabelle 4-143: Analyse der Veränderung des monatlichen Scores der Pruritusbewertungen von Baseline bis zum Ende der Behandlung –Durchschnitt der kombinierten morgendlichen und abendlichen Scores kombiniert (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Tipping Point Analyse)

Tipping Point ausgehend von der Primäranalyse	PEDFIC 1	Odevixibat		
		40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
		N = 23	N = 19	N = 20
	Statistik			
Verschiebung des Placebo-Arms am Tipping Point (-0,4) ¹	LS Mean (SE) ³	-1,15 (0,258)	-0,77 (0,282)	-0,40 (0,278)
	LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ³ [95 %-KI] ³	-0,74 (0,329) [-1,39; -0,10]	-0,37 (0,344) [-1,04; 0,31]	---
	1-seitiger p-Wert ³	0,0120	0,1422	---
	Hedges' g [95 %-KI]	-2,78 [-3,62; -1,94]	-1,32 [-2,01; -0,62]	---

Tipping Point ausgehend von der Primäranalyse	PEDFIC 1	Odevixibat		
		40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
		N = 23	N = 19	N = 20
	Statistik			
Verschiebung des Odevixibat-Arms am Tipping Point (0,6) ²	LS Mean (SE) ³	-1,04 (0,268)	-0,68 (0,292)	-0,28 (0,286)
	LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ³ [95 %-KI]	-0,76 (0,344) [-1,44; -0,09]	-0,40 (0,360) [-1,11; 0,30]	---
	1-seitiger p-Wert ³	0,0133	0,1328	---
	Hedges' g [95 %-KI]	-2,75 [-3,59; -1,92]	-1,38 [-2,08; -0,68]	---
	¹ Die Tipping Point Analyse wird durchgeführt, indem die imputierten Scores bei Placebo-Patienten jedes Mal um 0,1 reduziert werden. Dieser Prozess wird so lange fortgesetzt, bis das Ergebnis die Stoppkriterien erfüllt. ² Die Tipping Point Analyse wird durchgeführt, indem die imputierten Scores bei Odevixibat-Patienten jedes Mal um 0,1 erhöht werden. Dieser Prozess wird so lange fortgesetzt, bis das Ergebnis die Stoppkriterien erfüllt. ³ Die Analyse basierte auf einem MMRM mit morgendlichem und abendlichem Baseline-Wert als Kovariaten und Behandlungsgruppe, Zeit (in Monaten), Behandlung-nach-Zeit-Interaktion, Behandlung-nach-Baseline (morgendlich)- und Behandlung-nach-Baseline (abendlich)-Interaktion und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten unter Verwendung von mehrfach imputierten Daten. KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MMRM: Mixed Model Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen); N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; ObsRO: Observer Reported Outcome (betreuungspersonberichtetes Ergebnis); PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-144: Analyse der Veränderung des monatlichen Scores der Pruritusbewertungen von Baseline bis zum Ende der Behandlung – Kombinierte schlechteste morgendliche und abendliche Scores (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Tipping Point Analyse)

Tipping Point ausgehend von der Primäranalyse	PEDFIC 1	Odevixibat		
		40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
		N = 23	N = 19	N = 20
	Statistik			
Verschiebung des Placebo-Arms am Tipping Point (-0,5) ¹	LS Mean (SE) ³	-1,27 (0,272)	-1,07 (0,302)	-0,57 (0,301)
	LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ³ [95 %-KI] ³	-0,70 (0,357) [-1,39; 0,00]	-0,50 (0,376) [-1,24; 0,24]	---
	1-seitiger p-Wert ³	0,0257	0,0915	---

Tipping Point ausgehend von der Primäranalyse	PEDFIC 1	Odevixibat		Placebo
		40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	
		N = 23	N = 19	
	Statistik			
	Hedges' g [95 %-KI]	-2,43 [-3,22; -1,64]	-1,66 [-2,39; -0,93]	---
Verschiebung des Odevixibat-Arms am Tipping Point (0,7) ²	LS Mean (SE) ³	-1,14 (0,280)	-0,96 (0,311)	-0,42 (0,309)
	LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ³ [95 %-KI]	-0,72 (0,370) [-1,45; 0,00]	-0,54 (0,390) [-1,30; 0,23]	---
	1-seitiger p-Wert ³	0,0257	0,0843	---
	Hedges' g [95 %-KI]	-2,45 [-3,25; -1,66]	-1,73 [-2,47; -1,00]	---
	¹ Die Tipping Point Analyse wird durchgeführt, indem die imputierten Scores bei Placebo-Patienten jedes Mal um 0,1 reduziert werden. Dieser Prozess wird so lange fortgesetzt, bis das Ergebnis die Stoppkriterien erfüllt. ² Die Tipping Point Analyse wird durchgeführt, indem die imputierten Scores bei Odevixibat-Patienten jedes Mal um 0,1 erhöht werden. Dieser Prozess wird so lange fortgesetzt, bis das Ergebnis die Stoppkriterien erfüllt. ³ Die Analyse basierte auf einem MMRM mit dem schlechtesten morgendlichen und abendlichen Baseline-Wert als Kovariaten und Behandlungsgruppe, Zeit (in Monaten), Behandlung-nach-Zeit-Interaktion, Behandlung-nach-Baseline (morgendlich)- und Behandlung-nach-Baseline (abendlich)-Interaktion und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten unter Verwendung von mehrfach imputierten Daten. KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MMRM: Mixed Model Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen); N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; ObsRO: Observer Reported Outcome (betreuungspersonberichtetes Ergebnis); PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-145: Ergebnisse für die Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die während der 24-wöchigen Behandlung mehr als 50 % der Zeit eine positive Pruritusbewertung erhalten haben – Einzelergebnisse für morgendliche und abendliche Scores (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		Placebo
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	
	N = 23	N = 19	
Statistik			
Morgendliche Scores			
n (%) [95 %-KI] ¹	13 (56,5) [34,49; 76,81]	10 (52,6) [28,86; 75,55]	3 (15,0) [3,21; 37,89]

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	0,354 [0,1024; 0,6050]	0,349 [0,1064; 0,5912]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	7,28 [1,393; 44,111]	6,83 [1,220; 82,865]	---
1-seitiger p-Wert ⁴	0,0032	0,0056	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	3,73 [1,244; 11,165]	3,47 [1,140; 10,561]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,0094	0,0142	---
Abendliche Scores			
n (%) [95 %-KI] ¹	16 (69,6) [47,08; 86,79]	9 (47,4) [24,45; 71,14]	5 (25,0) [8,66; 49,10]
RD (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ²	0,391 [0,1414; 0,6396]	0,257 [0,0013; 0,5126]	---
OR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ³	8,58 [1,642; 46,196]	2,40 [0,578; 12,559]	---
1-seitiger p-Wert ⁴	0,0014	0,0787	---
RR (Odevixibat vs. Placebo) [95 %-KI] ⁵	2,90 [1,290; 6,500]	1,90 [0,730; 4,944]	---
1-seitiger p-Wert ⁶	0,0050	0,0942	---
¹ Das exakte Clopper-Pearson-KI wird für n (%) der Responder angegeben. ² Miettinen-Nurminen-Score KI für RD mit Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren ³ Das exakte KI wird basierend auf Vollset, Hirji und Elashoff (1991) [28] angegeben, adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren. ⁴ Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren ⁵ Greenland und Robins (1985) [29], adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren ⁶ Adjustierter p-Wert, berechnet aus dem 95 %-KI Hinweis: Für OR und RR bedeutet ein Wert > 1 einen Vorteil für Odevixibat, ein Wert < 1 einen Vorteil für Placebo. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Responder; ObsRO: Observer Reported Outcome (betreuungspersonberichtetes Ergebnis); OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-146: Analyse der Änderung von Baseline beim wöchentlichen Score des Kratzschweregrads – Morgendliche Scores (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Baseline			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	3,09 (0,547)	2,89 (0,465)	3,02 (0,690)
Median (Min.; Max.)	3,07 (2,1; 4)	2,93 (2; 3,5)	3,04 (1,5; 4)
Woche 4			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	2,31 (0,893)	2,07 (0,881)	2,73 (0,679)
Median (Min.; Max.)	2,50 (0,3; 3,6)	2,00 (0,1; 3,3)	2,79 (1,1; 3,9)
Änderung von Baseline zu Woche 4			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	-0,79 (0,897)	-0,82 (0,950)	-0,29 (0,606)
Median (Min.; Max.)	-0,64 (-3,4; 0,4)	-0,57 (-3,3; 1)	-0,18 (-2,1; 0,4)
LS Mean (SE) ¹	-0,82 (0,229)	-0,96 (0,244)	-0,38 (0,243)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-0,44 (0,246) [-0,93; 0,05]	-0,59 (0,257) [-1,10; -0,07]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0393	0,0132	---
Hedges' g [95 %-KI]	-1,87 [-2,58; -1,15]	-2,41 [-3,24; -1,59]	---
Woche 12			
n (%)	23 (100,0)	18 (94,7)	20 (100,0)
MW (SD)	1,83 (1,085)	2,07 (1,124)	2,77 (0,812)
Median (Min.; Max.)	2,00 (0; 4)	2,38 (0; 3,6)	2,86 (1; 4)
Änderung von Baseline zu Woche 12			
n (%)	23 (100,0)	18 (94,7)	20 (100,0)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
MW (SD)	-1,26 (1,044)	-0,85 (1,253)	-0,25 (0,647)
Median (Min.; Max.)	-1,50 (-3,6; 0,9)	-0,37 (-3,4; 1)	-0,14 (-1,8; 0,9)
LS Mean (SE) ¹	-1,34 (0,286)	-1,02 (0,306)	-0,39 (0,304)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-0,95 (0,306) [-1,57; -0,34]	-0,63 (0,325) [-1,28; 0,02]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0015	0,0292	---
Hedges' g [95 %-KI]	-3,24 [-4,15; -2,33]	-2,06 [-2,85; -1,27]	---
Woche 24			
n (%)	16 (69,6)	14 (73,7)	12 (60,0)
MW (SD)	2,10 (1,350)	2,05 (1,334)	2,70 (0,999)
Median (Min.; Max.)	2,53 (0; 4)	2,17 (0; 4)	2,57 (1,3; 4)
Änderung von Baseline zu Woche 24			
n (%)	16 (69,6)	14 (73,7)	12 (60,0)
MW (SD)	-1,01 (1,314)	-0,84 (1,483)	-0,12 (0,796)
Median (Min.; Max.)	-0,69 (-3,6; 0,9)	-0,39 (-3,4; 1)	-0,04 (-1,6; 1,4)
LS Mean (SE) ¹	-0,99 (0,444)	-0,92 (0,433)	-0,20 (0,433)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-0,79 (0,514) [-1,83; 0,25]	-0,72 (0,509) [-1,76; 0,31]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0661	0,0819	---
Hedges' g [95 %-KI]	-1,80 [-2,69; -0,92]	-1,67 [-2,57; -0,78]	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik ¹ ANCOVA-Modell mit ungerundetem morgendlichen Baseline-Wert als Kovariate und Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; ObsRO: Observer Reported Outcome (betreuungspersonberichtetes Ergebnis); PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-147: Analyse der Änderung von Baseline beim wöchentlichen Score des Kratzschweregrads – Abendliche Scores (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Baseline			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	2,95 (0,672)	2,62 (0,631)	2,93 (0,643)
Median (Min.; Max.)	2,86 (1,9; 4)	2,79 (1,1; 3,5)	2,96 (1,7; 4)
Woche 4			
n (%)	22 (95,7)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	2,16 (0,821)	2,02 (0,905)	2,64 (0,795)
Median (Min.; Max.)	2,15 (0,6; 3,4)	2,40 (0; 3)	2,71 (1; 4)
Änderung von Baseline zu Woche 4			
n (%)	22 (95,7)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	-0,78 (0,906)	-0,59 (0,859)	-0,29 (0,634)
Median (Min.; Max.)	-0,71 (-3,4; 0,5)	-0,57 (-2,8; 1)	-0,07 (-2; 0,6)
LS Mean (SE) ¹	-0,73 (0,228)	-0,69 (0,244)	-0,25 (0,239)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-0,48 (0,242) [-0,97; 0,00]	-0,44 (0,255) [-0,95; 0,07]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0261	0,0460	---
Hedges' g [95 %-KI]	-2,07 [-2,82; -1,32]	-1,81 [-2,82; -1,32]	---
Woche 12			
n (%)	23 (100,0)	18 (94,7)	20 (100,0)
MW (SD)	1,75 (1,044)	2,00 (1,082)	2,67 (0,891)
Median (Min.; Max.)	1,71 (0; 4)	2,15 (0; 3,4)	2,71 (1,4; 4)
Änderung von Baseline zu Woche 12			
n (%)	23 (100,0)	18 (94,7)	20 (100,0)
MW (SD)	-1,20 (1,114)	-0,70 (1,216)	-0,26 (0,575)
Median (Min.; Max.)	-1,29 (-4; 0,9)	-0,46 (-3,2; 1,1)	-0,15 (-1,9; 0,6)
LS Mean (SE) ¹	-1,13 (0,284)	-0,76 (0,310)	-0,22 (0,302)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-0,92 (0,302) [-1,52; -0,31]	-0,54 (0,324) [-1,19; 0,11]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0019	0,0502	---
Hedges' g [95 %-KI]	-3,14 [-4,03; -2,24]	-1,77 [-2,52; -1,02]	---
Woche 24			
n (%)	18 (78,3)	14 (73,7)	12 (60,0)
MW (SD)	1,77 (1,254)	1,89 (1,248)	2,57 (0,858)
Median (Min.; Max.)	1,72 (0; 4)	1,92 (0; 4)	2,14 (1,8; 4)
Änderung von Baseline zu Woche 24			
n (%)	16 (69,6)	14 (73,7)	12 (60,0)
MW (SD)	-1,01 (1,314)	-0,84 (1,483)	-0,12 (0,796)
Median (Min.; Max.)	-0,69 (-3,6; 0,9)	-0,39 (-3,4; 1)	-0,04 (-1,6; 1,4)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
LS Mean (SE) ¹	-0,99 (0,444)	-0,92 (0,433)	-0,20 (0,433)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-0,79 (0,514) [-1,83; 0,25]	-0,72 (0,509) [-1,76; 0,31]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0661	0,0819	---
Hedges' g [95 %-KI]	-1,80 [-2,69; -0,92]	-1,67 [-2,57; -0,78]	---
¹ ANCOVA-Modell mit ungerundetem abendlichen Baseline-Wert als Kovariate und Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; ObsRO: Observer Reported Outcome (betreuungspersonberichtetes Ergebnis); PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-148: Analyse der Änderung von Baseline des Kratzschweregrads zu den 4-Wochen-Intervallen – Morgendliche Scores (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Baseline			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	3,09 (0,547)	2,89 (0,465)	3,02 (0,690)
Median (Min.; Max.)	3,07 (2,1; 4)	2,93 (2; 3,5)	3,04 (1,5; 4)
Woche 1 – 4			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	2,40 (0,758)	2,28 (0,747)	2,77 (0,657)
Median (Min.; Max.)	2,58 (0,9; 3,6)	2,43 (0,7; 3,3)	2,87 (1,3; 3,8)
Änderung von Baseline zu Woche 1 – 4			

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	-0,69 (0,673)	-0,61 (0,782)	-0,25 (0,449)
Median (Min.; Max.)	-0,71 (-2,7; 0,2)	-0,39 (-2,8; 0,7)	-0,14 (-1,7; 0,3)
LS Mean (SE) ¹	-0,75 (0,182)	-0,75 (0,194)	-0,35 (0,193)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-0,40 (0,195) [-0,79; -0,01]	-0,40 (0,204) [-0,81; 0,01]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0221	0,0277	---
Hedges' g [95 %-KI]	-2,15 [-2,90; -1,39]	-2,07 [-2,85; -1,29]	---
Woche 9 – 12			
n (%)	23 (100,0)	18 (94,7)	20 (100,0)
MW (SD)	1,92 (1,105)	2,02 (1,102)	2,80 (0,745)
Median (Min.; Max.)	1,89 (0; 3,9)	2,09 (0; 3,7)	2,91 (1,2; 4)
Änderung von Baseline zu Woche 9 – 12			
n (%)	23 (100,0)	18 (94,7)	20 (100,0)
MW (SD)	-1,18 (0,998)	-0,91 (1,207)	-0,22 (0,532)
Median (Min.; Max.)	-1,08 (-3,6; 0,8)	-0,64 (-3,4; 1)	-0,13 (-1,6; 0,6)
LS Mean (SE) ¹	-1,25 (0,272)	-1,05 (0,291)	-0,35 (0,289)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-0,90 (0,291) [-1,48; -0,31]	-0,70 (0,309) [-1,32; -0,08]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0016	0,0143	---
Hedges' g [95 %-KI]	-3,20 [-4,10; -2,30]	-2,40 [-3,23; -1,56]	---
Woche 21 – 24			
n (%)	19 (82,6)	16 (84,2)	14 (70,0)
MW (SD)	1,82 (1,231)	1,97 (1,206)	2,59 (0,933)
Median (Min.; Max.)	1,96 (0; 4)	2,02 (0; 4)	2,45 (1,2; 4)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Änderung von Baseline zu Woche 21 – 24			
n (%)	19 (82,6)	16 (84,2)	14 (70,0)
MW (SD)	-1,28 (1,135)	-0,95 (1,341)	-0,25 (0,844)
Median (Min.; Max.)	-1,10 (-3,5; 0,9)	-0,84 (-3,4; 1)	-0,12 (-2; 1,4)
LS Mean (SE) ¹	-1,27 (0,356)	-1,00 (0,358)	-0,34 (0,371)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹	-0,93 (0,410)	-0,66 (0,417)	---
[95 %-KI] ¹	[-1,76; -0,10]	[-1,50; 0,18]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0143	0,0614	---
Hedges' g [95 %-KI]	-2,57 [-3,49; -1,64]	-1,80 [-2,65; -0,95]	---
¹ ANCOVA-Modell mit ungerundetem morgendlichen Baseline-Wert als Kovariate und Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; ObsRO: Observer Reported Outcome (betreuungspersonberichtetes Ergebnis); PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-149: Analyse der Änderung von Baseline des Kratzschweregrads zu den 4-Wochen-Intervallen – Abendliche Scores (Albireo ObsRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Baseline			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	2,95 (0,672)	2,62 (0,631)	2,93 (0,643)
Median (Min.; Max.)	2,86 (1,9; 4)	2,79 (1,1; 3,5)	2,96 (1,7; 4)
Woche 1 – 4			

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	2,22 (0,746)	2,17 (0,737)	2,65 (0,655)
Median (Min.; Max.)	2,18 (0,9; 3,5)	2,39 (0,2; 3)	2,77 (1,2; 4)
Änderung von Baseline zu Woche 1 – 4			
n (%)	23 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	-0,73 (0,749)	-0,45 (0,643)	-0,28 (0,475)
Median (Min.; Max.)	-0,75 (-3,1; 0,5)	-0,32 (-1,9; 0,6)	-0,14 (-1,6; 0,2)
LS Mean (SE) ¹	-0,65 (0,174)	-0,49 (0,190)	-0,21 (0,185)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-0,44 (0,186) [-0,81; -0,07]	-0,28 (0,198) [-0,68; 0,12]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0109	0,0819	---
Hedges' g [95 %-KI]	-2,45 [-3,25; -1,66]	-1,49 [-2,20; -0,78]	---
Woche 9 – 12			
n (%)	23 (100,0)	18 (94,7)	20 (100,0)
MW (SD)	1,78 (1,061)	1,93 (1,002)	2,67 (0,803)
Median (Min.; Max.)	1,81 (0; 4)	2,05 (0; 3,1)	2,93 (1,5; 4)
Änderung von Baseline zu Woche 9 – 12			
n (%)	23 (100,0)	18 (94,7)	20 (100,0)
MW (SD)	-1,17 (1,101)	-0,77 (1,147)	-0,26 (0,551)
Median (Min.; Max.)	-1,05 (-4; 0,9)	-0,50 (-2,8; 1)	-0,07 (-1,9; 0,69)
LS Mean (SE) ¹	-1,17 (0,270)	-0,91 (0,295)	-0,30 (0,288)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-0,87 (0,288) [-1,45; -0,30]	-0,61 (0,308) [-1,23; 0,01]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0019	0,0260	---
Hedges' g [95 %-KI]	3,14 [-4,03; -2,24]	-2,11 [-2,90; -1,31]	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Woche 21 – 24			
n (%)	19 (82,6)	16 (84,2)	14 (70,0)
MW (SD)	1,63 (1,192)	1,89 (1,101)	2,49 (0,845)
Median (Min.; Max.)	1,50 (0; 4)	2,09 (0; 3,8)	2,18 (1,3; 4)
Änderung von Baseline zu Woche 21 – 24			
n (%)	19 (82,6)	16 (84,2)	14 (70,0)
MW (SD)	-1,34 (1,124)	-0,81 (1,266)	-0,25 (0,750)
Median (Min.; Max.)	-1,22 (-4; 0,9)	-0,59 (-3,1; 1,5)	-0,13 (-2,1; 0,9)
LS Mean (SE) ¹	-1,20 (0,325)	-0,80 (0,334)	-0,24 (0,343)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-0,96 (0,374) [-1,72; -0,21]	-0,56 (0,383) [-1,33; 0,21]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0069	0,0751	---
Hedges' g [95 %-KI]	-2,89 [-3,87; -1,91]	-1,66 [-2,49; -0,83]	---
¹ ANCOVA-Modell mit ungerundetem abendlichen Baseline-Wert als Kovariate und Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; ObsRO: Observer Reported Outcome (betreuungspersonberichtetes Ergebnis); PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-150: Analyse der Änderung von Baseline beim wöchentlichen Score des Pruritus-Schweregrads – Morgendliche Scores (Albireo PRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 3	N = 5	N = 2
Statistik			
Baseline			

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 3	N = 5	N = 2
Statistik			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	3,28 (0,262)	2,94 (0,505)	2,57 (0,909)
Median (Min.; Max.)	3,28 (3,1; 3,5)	3,00 (2,1; 3,3)	2,57 (1,9; 3,2)
Woche 4			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	2,23 (0,801)	2,23 (0,928)	1,93 (0,909)
Median (Min.; Max.)	2,23 (1,7; 2,8)	2,71 (1; 3,2)	1,93 (1,3; 2,6)
Änderung von Baseline zu Woche 4			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	-1,04 (0,539)	-0,62 (0,711)	-0,64 (0,000)
Median (Min.; Max.)	-1,04 (-1,4; -0,7)	-0,29 (-1,6; 0,1)	-0,64 (-0,6; -0,6)
LS Mean (SE)¹	-0,97 (0,586)	-0,79 (0,585)	-1,09 (0,940)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo)¹ [95 %-KI]¹	0,12 (1,269) [-3,92; 4,15]	0,30 (0,729) [-2,02; 2,62]	---
1-seitiger p-Wert¹	0,5335	0,6451	---
Hedges' g [95 %-KI]	0,15 [-1,81; 2,11]	0,44 [-1,21; 2,10]	---
Woche 12			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	1,24 (0,135)	2,22 (1,541)	2,43 (0,404)
Median (Min.; Max.)	1,24 (1,1; 1,3)	2,43 (0,3; 4)	2,43 (2,1; 2,7)
Änderung von Baseline zu Woche 12			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	-2,04 (0,397)	-0,72 (1,365)	-0,14 (0,505)
Median (Min.; Max.)	-2,04 (-2,3; -1,8)	-0,57 (-2,3; 1,1)	-0,14 (-0,5; 0,2)
LS Mean (SE)¹	-1,84 (1,225)	-1,02 (1,222)	-0,87 (1,963)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 3	N = 5	N = 2
Statistik			
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-0,97 (2,650) [-9,41; 7,46]	-0,15 (1,522) [-5,00; 4,69]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,3689	0,4632	---
Hedges' g [95 %-KI]	-0,59 [-2,60; 1,41]	-0,11 [-1,75; 1,53]	---
Woche 24			
n (%)	1 (33,3)	4 (80,0)	2 (100,0)
MW (SD)	2,25 (1,500)	2,75 (Nb)	2,57 (0,606)
Median (Min.; Max.)	2,25 (2,3; 2,3)	3,00 (1; 4)	2,57 (2,1; 3)
Änderung von Baseline zu Woche 24			
n (%)	1 (33,3)	4 (80,0)	2 (100,0)
MW (SD)	-1,21 (Nb)	-0,17 (1,519)	0,00 (0,303)
Median (Min.; Max.)	-1,21 (-1,2; -1,2)	0,28 (-2,3; 1,1)	0,00 (-0,2; 0,2)
LS Mean (SE) ¹	-1,40 (2,931)	-0,02 (1,950)	-0,22 (3,528)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-1,18 (4,488) [-58,20; 55,84]	0,20 (2,749) [-34,72; 35,13]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,4182	0,5235	---
Hedges' g [95 %-KI]	-0,33 [-2,75; 2,08]	0,08 [-1,61; 1,78]	---

¹ ANCOVA-Modell mit ungerundetem morgendlichen Baseline-Wert als Kovariate und Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten
 ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im notwendigen Alter für das Ausfüllen der PRO Items; n: Anzahl der Patienten mit Wert; Nb: Nicht berechenbar;
 PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; PRO: Patient-Reported Outcome (patientenberichtetes Ergebnis); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie);
 SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler)
 Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]

Tabelle 4-151: Analyse der Änderung von Baseline beim wöchentlichen Score des Pruritus-Schweregrads – Abendliche Scores (Albireo PRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 3	N = 5	N = 2
Statistik			
Baseline			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	3,00 (0,000)	2,59 (0,513)	2,50 (1,111)
Median (Min.; Max.)	3,00 (3; 3)	2,54 (1,9; 3,2)	2,50 (1,7; 3,3)
Woche 4			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	2,21 (0,909)	2,33 (0,769)	1,57 (0,808)
Median (Min.; Max.)	2,21 (1,6; 2,9)	2,57 (1; 2,9)	1,57 (1; 2,1)
Änderung von Baseline zu Woche 4			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	-0,79 (0,909)	-0,26 (0,602)	-0,93 (0,303)
Median (Min.; Max.)	-0,79 (-1,4; -0,1)	-0,33 (-0; 0,4)	-0,93 (-1,1; -0,7)
LS Mean (SE) ¹	-0,59 (0,335)	-0,67 (0,401)	-1,66 (0,477)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	1,07 (0,662) [-1,04; 3,17]	0,98 (0,364) [-0,18; 2,14]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,8971	0,9631	---
Hedges' g [95 %-KI]	2,58 [-0,07; 5,24]	2,36 [0,30; 4,41]	---
Woche 12			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	1,50 (0,101)	1,99 (1,265)	2,07 (0,909)
Median (Min.; Max.)	1,50 (1,4; 1,6)	2,14 (0,3; 3,2)	2,07 (1,4; 2,7)
Änderung von Baseline zu Woche 12			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 3	N = 5	N = 2
Statistik			
MW (SD)	-1,50 (0,101)	-0,60 (1,263)	-0,43 (0,202)
Median (Min.; Max.)	-1,50 (-1,6; -1,4)	-0,76 (-2; 0,7)	-0,43 (-0,6; -0,3)
LS Mean (SE) ¹	-1,28 (1,032)	-0,94 (1,236)	-1,04 (1,468)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹	-0,25 (2,038)	0,10 (1,122)	---
[95 %-KI] ¹	[-6,73; 6,24]	[-3,47; 3,67]	
1-seitiger p-Wert ¹	0,4559	0,5337	---
Hedges' g [95 %-KI]	-0,19 [-2,16; 1,77]	0,08 [-1,56; 1,72]	---
Woche 24			
n (%)	1 (33,3)	4 (80,0)	2 (100,0)
MW (SD)	1,83 (1,297)	2,35 (Nb)	2,43 (0,606)
Median (Min.; Max.)	1,83 (1,8; 1,8)	2,19 (1; 4)	2,43 (2; 2,9)
Änderung von Baseline zu Woche 24			
n (%)	1 (33,3)	4 (80,0)	2 (100,0)
MW (SD)	-1,17 (Nb)	-0,16 (1,528)	-0,07 (0,505)
Median (Min.; Max.)	-1,17 (-1,2; -1,2)	0,05 (-2,2; 1,5)	-0,07 (-0,4; 0,3)
LS Mean (SE) ¹	-1,61 (2,381)	0,18 (1,764)	-0,04 (2,285)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹	-1,57 (3,227)	0,22 (1,799)	---
[95 %-KI] ¹	[-42,57; 39,43]	[-22,64; 23,08]	
1-seitiger p-Wert ¹	0,3560	0,5388	---
Hedges' g [95 %-KI]	-0,69 [-3,15; 1,78]	0,12 [-1,58; 1,81]	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 3	N = 5	N = 2
Statistik			
¹ ANCOVA-Modell mit ungerundetem abendlichen Baseline-Wert als Kovariate und Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im notwendigen Alter für das Ausfüllen der PRO Items; n: Anzahl der Patienten mit Wert; Nb: Nicht berechenbar; PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; PRO: Patient-Reported Outcome (patientenberichtetes Ergebnis); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-152: Analyse der Änderung von Baseline des Pruritus-Schweregrads zu den 4-Wochen-Intervallen – Morgendliche Scores (Albireo PRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 3	N = 5	N = 2
Statistik			
Baseline			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	3,28 (0,262)	2,94 (0,505)	2,57 (0,909)
Median (Min.; Max.)	3,28 (3,1; 3,5)	3,00 (2,1; 3,3)	2,57 (1,9; 3,2)
Woche 1 – 4			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	2,54 (0,525)	2,45 (0,878)	2,00 (0,909)
Median (Min.; Max.)	2,54 (2,2; 2,9)	2,83 (1,1; 3,3)	2,00 (1,4; 2,6)
Änderung von Baseline zu Woche 1 – 4			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	-0,74 (0,263)	-0,49 (0,685)	-0,57 (0,000)
Median (Min.; Max.)	-0,74 (-0,9; -0,6)	-0,51 (-1,3; 0,4)	-0,57 (-0,6; -0,6)
LS Mean (SE)¹	-0,55 (0,534)	-0,93 (0,533)	-1,33 (0,856)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 3	N = 5	N = 2
Statistik			
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	0,78 (1,155) [-2,90; 4,45]	0,40 (0,663) [-1,71; 2,51]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,7258	0,7052	---
Hedges' g [95 %-KI]	1,09 [-1,01; 3,19]	0,65 [-1,02; 2,33]	---
Woche 9 – 12			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	1,03 (0,095)	2,25 (1,377)	2,36 (0,556)
Median (Min.; Max.)	1,03 (1; 1,1)	2,29 (0,6; 3,8)	2,36 (2; 2,8)
Änderung von Baseline zu Woche 9 – 12			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	-2,25 (0,357)	-0,69 (1,206)	-0,21 (0,354)
Median (Min.; Max.)	-2,25 (-2,5; -2)	-0,71 (-2,2; 0,9)	-0,21 (-0,5; 0)
LS Mean (SE) ¹	-2,13 (1,092)	-0,81 (1,090)	-0,63 (1,751)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-1,51 (2,364) [-9,0; 6,02]	-0,19 (1,358) [-4,51; 4,13]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,2847	0,4499	---
Hedges' g [95 %-KI]	-1,03 [-3,12; 1,05]	-0,15 [-1,79; 1,49]	---
Woche 21 – 24			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	1,58 (0,813)	2,39 (1,411)	2,48 (0,429)
Median (Min.; Max.)	1,58 (1; 2,2)	2,00 (1; 4)	2,48 (2,2; 2,8)
Änderung von Baseline zu Woche 21 – 24			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	-1,70 (0,551)	-0,55 (1,313)	-0,09 (0,480)
Median (Min.; Max.)	-1,70 (-2,1; -1,3)	-0,90 (-2,3; 0,8)	-0,09 (-0,4; 0,3)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 3	N = 5	N = 2
Statistik			
LS Mean (SE) ¹	-1,63 (1,063)	-0,31 (1,061)	-0,27 (1,704)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-1,36 (2,300) [-8,67; 5,96]	-0,04 (1,321) [-4,24; 4,16]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,2986	0,4891	---
Hedges' g [95 %-KI]	-0,95 [-3,02; 1,11]	-0,03 [-1,67; 1,61]	---
¹ ANCOVA-Modell mit ungerundetem morgendlichen Baseline-Wert als Kovariate und Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im notwendigen Alter für das Ausfüllen der PRO Items; n: Anzahl der Patienten mit Wert; PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; PRO: Patient-Reported Outcome (patientenberichtetes Ergebnis); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-153: Analyse der Änderung von Baseline des Pruritus-Schweregrads zu den 4-Wochen-Intervallen – Abendliche Scores (Albireo PRO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 3	N = 5	N = 2
Statistik			
Baseline			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	3,00 (0,000)	2,59 (0,513)	2,50 (1,111)
Median (Min.; Max.)	3,00 (3; 3)	2,54 (1,9; 3,2)	2,50 (1,7; 3,3)
Woche 1 – 4			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	2,53 (0,554)	2,28 (0,719)	1,63 (0,631)
Median (Min.; Max.)	2,53 (2,1; 2,9)	2,64 (1,1; 2,8)	1,63 (1,2; 2,1)
Änderung von Baseline zu Woche 1 – 4			

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 3	N = 5	N = 2
Statistik			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	-0,47 (0,554)	-0,31 (0,588)	-0,88 (0,480)
Median (Min.; Max.)	-0,47 (-0,9; -0,1)	-0,11 (-1,1; 0,3)	-0,88 (-1,2; -0,5)
LS Mean (SE) ¹	-0,21 (0,342)	-0,78 (0,410)	-1,60 (0,487)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹	1,39 (0,676)	0,82 (0,372)	---
[95 %-KI] ¹	[-0,76; 3,54]	[-0,36; 2,00]	
1-seitiger p-Wert ¹	0,9341	0,9426	---
Hedges' g [95 %-KI]	3,30 [0,29; 6,32]	1,92 [0,00; 3,85]	---
Woche 9 – 12			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	1,09 (0,070)	2,00 (1,173)	2,04 (0,707)
Median (Min.; Max.)	1,09 (1; 1,1)	2,14 (0,6; 3,3)	2,04 (1,5; 2,5)
Änderung von Baseline zu Woche 9 – 12			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	-1,91 (0,070)	-0,59 (1,225)	-0,46 (0,404)
Median (Min.; Max.)	-1,91 (-2; -1,9)	-0,76 (-2,2; 0,7)	-0,46 (-0,8; -0,2)
LS Mean (SE) ¹	-1,68 (0,977)	-0,78 (1,170)	-0,94 (1,390)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹	-0,74 (1,930)	0,16 (1,062)	---
[95 %-KI] ¹	[-6,88; 5,41]	[-3,22; 3,54]	
1-seitiger p-Wert ¹	0,3642	0,5543	---
Hedges' g [95 %-KI]	-0,61 [-2,62; 1,39]	0,13 [-1,51; 1,77]	---
Woche 21 – 24			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	1,09 (0,129)	2,04 (1,232)	2,34 (0,480)
Median (Min.; Max.)	1,09 (1; 1,2)	2,00 (0,9; 4)	2,34 (2; 2,7)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 3	N = 5	N = 2
Statistik			
Änderung von Baseline zu Woche 21 – 24			
n (%)	2 (66,7)	5 (100,0)	2 (100,0)
MW (SD)	-1,91 (0,129)	-0,55 (1,332)	-0,16 (0,631)
Median (Min.; Max.)	-1,91 (-2; -1,8)	-0,90 (-2,2; 1,4)	-0,16 (-0,6; 0,3)
LS Mean (SE) ¹	-1,89 (0,897)	0,03 (1,074)	0,04 (1,276)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-1,93 (1,771) [-7,56; 3,71]	-0,01 (0,975) [-3,11; 3,09]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,1782	0,4960	---
Hedges' g [95 %-KI]	-1,75 [-4,05; 0,56]	-0,01 [-1,65; 1,63]	---
¹ ANCOVA-Modell mit ungerundetem abendlichen Baseline-Wert als Kovariate und Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im notwendigen Alter für das Ausfüllen der PRO Items; n: Anzahl der Patienten mit Wert; PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; PRO: Patient-Reported Outcome (patientenberichtetes Ergebnis); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-154: Analyse der Änderung von Baseline der zusammengefassten wöchentlichen Scores des Kratzschweregrads aus Albireo PRO und ObsRO – Morgendliche Scores kombiniert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Baseline			
n (%)	22 (95,7)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	3,10 (0,563)	2,85 (0,483)	3,01 (0,693)
Median (Min.; Max.)	3,08 (2,1; 4)	2,93 (2; 3,5)	3,04 (1,5; 4)
Woche 4			

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
n (%)	22 (95,7)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	2,35 (0,894)	2,06 (0,893)	2,75 (0,654)
Median (Min.; Max.)	2,54 (0,3; 3,6)	2,00 (0,1; 3,3)	2,79 (1,3; 3,9)
Änderung von Baseline zu Woche 4			
n (%)	22 (95,7)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	-0,75 (0,899)	-0,79 (0,950)	-0,25 (0,575)
Median (Min.; Max.)	-0,61 (-3,4; 0,4)	-0,57 (-3,3; 1)	-0,18 (-2,1; 0,4)
LS Mean (SE) ¹	-0,73 (0,230)	-0,92 (0,243)	-0,30 (0,242)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-0,43 (0,246) [-0,92; 0,06]	-0,61 (0,256) [-1,13; -0,10]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0430	0,0101	---
Hedges' g [95 %-KI]	-1,83 [-2,55; -1,11]	-2,53 [-3,37; -1,68]	---
Woche 12			
n (%)	22 (95,7)	18 (94,7)	20 (100,0)
MW (SD)	1,92 (1,021)	2,06 (1,194)	2,78 (0,811)
Median (Min.; Max.)	2,00 (0; 4)	2,38 (0; 4)	2,86 (1; 4)
Änderung von Baseline zu Woche 12			
n (%)	22 (95,7)	18 (94,7)	20 (100,0)
MW (SD)	-1,18 (0,988)	-0,83 (1,296)	-0,23 (0,640)
Median (Min.; Max.)	-1,39 (-3,6; 0,9)	-0,34 (-3,4; 1,1)	-0,14 (-1,8; 0,9)
LS Mean (SE) ¹	-1,21 (0,288)	-0,97 (0,305)	-0,33 (0,303)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-0,88 (0,308) [-1,50; -0,27]	-0,64 (0,323) [-1,29; 0,01]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0030	0,0265	---
Hedges' g [95 %-KI]	-2,99 [-3,87; -2,11]	-2,27 [-2,90; -1,31]	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Woche 24			
n (%)	17 (73,9)	14 (73,7)	12 (60,0)
MW (SD)	2,00 (1,198)	1,96 (1,291)	2,65 (0,891)
Median (Min.; Max.)	2,00 (0; 4)	1,88 (0; 4)	2,36 (1,6; 4)
Änderung von Baseline zu Woche 24			
n (%)	16 (69,6)	14 (73,7)	12 (60,0)
MW (SD)	-0,94 (1,270)	-0,81 (1,517)	-0,12 (0,799)
Median (Min.; Max.)	-0,69 (-3,6; 0,9)	-0,34 (-3,4; 1,1)	-0,11 (-1,6; 1,4)
LS Mean (SE) ¹	-0,78 (0,438)	-0,79 (0,428)	-0,10 (0,428)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-0,69 (0,507) [-1,72; 0,34]	-0,69 (0,502) [-1,71; 0,33]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0925	0,0892	---
Hedges' g [95 %-KI]	-1,58 [-2,44; -0,73]	-1,61 [-2,50; -0,72]	---
¹ ANCOVA-Modell mit ungerundetem morgendlichen Baseline-Wert als Kovariate und Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; ObsRO: Observer Reported Outcome (betreuungspersonberichtetes Ergebnis); PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; PRO: Patient-Reported Outcome (patientenberichtetes Ergebnis); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-155: Analyse der Änderung von Baseline der zusammengefassten wöchentlichen Scores des Kratzschweregrads aus Albireo PRO und ObsRO – Abendliche Scores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Baseline			

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
n (%)	22 (95,7)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	2,91 (0,672)	2,63 (0,609)	2,96 (0,642)
Median (Min; Max.)	2,86 (1,9; 4)	2,79 (1,1; 3,5)	3,00 (1,7; 4)
Woche 4			
n (%)	22 (95,7)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	2,16 (0,821)	2,03 (0,916)	2,65 (0,783)
Median (Min; Max.)	2,15 (0,6; 3,4)	2,40 (0; 3)	2,71 (1; 4)
Änderung von Baseline zu Woche 4			
n (%)	22 (95,7)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	-0,76 (0,916)	-0,60 (0,865)	-0,31 (0,656)
Median (Min; Max.)	-0,71 (-3,4; 0,5)	-0,57 (-2,8; 1)	-0,07 (-2; 0,6)
LS Mean (SE) ¹	-0,71 (0,231)	-0,68 (0,248)	-0,25 (0,241)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-0,46 (0,245) [-0,95; 0,03]	-0,43 (0,259) [-0,95; 0,09]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0327	0,0507	---
Hedges' g [95 %-KI]	-1,96 [-2,69; -1,22]	-1,77 [-2,51; -1,03]	---
Woche 12			
n (%)	22 (95,7)	18 (94,7)	20 (100,0)
MW (SD)	1,81 (0,999)	1,99 (1,089)	2,73 (0,853)
Median (Min; Max.)	1,71 (0; 4)	2,15 (0; 3,2)	2,79 (1,4; 4)
Änderung von Baseline zu Woche 12			
n (%)	22 (95,7)	18 (94,7)	20 (100,0)
MW (SD)	-1,10 (1,044)	-0,73 (1,207)	-0,24 (0,554)
Median (Min; Max.)	-1,27 (-4; 0,9)	-0,49 (-3,2; 1)	-0,15 (-1,9; 0,6)
LS Mean (SE) ¹	-1,07 (0,282)	-0,79 (0,303)	-0,19 (0,294)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-0,88 (0,297) [-1,48; -0,29]	-0,60 (0,316) [-1,24; 0,03]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0022	0,0308	---
Hedges' g [95 %-KI]	-3,07 [-3,96; -2,18]	-2,02 [-2,81; -1,24]	---
Woche 24			
n (%)	17 (73,9)	14 (73,7)	12 (60,0)
MW (SD)	1,84 (1,204)	1,90 (1,261)	2,63 (0,846)
Median (Min; Max.)	1,83 (0; 4)	1,83 (0; 4)	2,17 (1,8; 4)
Änderung von Baseline zu Woche 24			
n (%)	17 (73,9)	14 (73,7)	12 (60,0)
MW (SD)	-1,09 (1,068)	-0,76 (1,446)	-0,12 (0,631)
Median (Min; Max.)	-0,98 (-4; 0,9)	-0,30 (-3,5; 1,5)	0,05 (-1,3; 0,9)
LS Mean (SE) ¹	-0,88 (0,381)	-0,65 (0,385)	0,03 (0,378)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-0,91 (0,436) [-1,79; -0,03]	-0,68 (0,445) [-1,58; 0,22]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0219	0,0675	---
Hedges' g [95 %-KI]	-2,40 [-3,36; -1,43]	-1,78 [-2,69; -0,87]	---

¹ ANCOVA-Modell mit ungerundetem abendlichen Baseline-Wert als Kovariate und Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten
 ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; ObsRO: Observer Reported Outcome (betreuungspersonberichtetes Ergebnis); PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; PRO: Patient-Reported Outcome (patientenberichtetes Ergebnis); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler)
 Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]

Tabelle 4-156: Analyse der Änderung von Baseline der zusammengefassten wöchentlichen Scores des Kratzschweregrads aus Albireo PRO und ObsRO zu 4-Wochen-Intervallen – Morgendliche Scores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Baseline			
n (%)	22 (95,7)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	3,10 (0,563)	2,85 (0,483)	3,01 (0,693)
Median (Min.; Max.)	3,08 (2,1; 4)	2,93 (2; 3,5)	3,04 (1,5; 4)
Woche 1 – 4			
n (%)	22 (95,7)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	2,46 (0,755)	2,26 (0,787)	2,78 (0,644)
Median (Min.; Max.)	2,74 (0,9; 3,6)	2,43 (0,7; 3,3)	2,87 (1,4; 3,8)
Änderung von Baseline zu Woche 1 – 4			
n (%)	22 (95,7)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	-0,64 (0,665)	-0,60 (0,804)	-0,23 (0,433)
Median (Min.; Max.)	-0,60 (-2,7; 0,2)	-0,43 (-2,8; 0,7)	-0,14 (-1,7; 0,3)
LS Mean (SE) ¹	-0,68 (0,185)	-0,73 (0,195)	-0,31 (0,194)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-0,37 (0,198) [-0,76; 0,03]	-0,42 (0,205) [-0,83; -0,01]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0342	0,0236	---
Hedges' g [95 %-KI]	-1,94 [-2,68; -1,21]	-2,14 [-2,93; -1,35]	---
Woche 9 – 12			
n (%)	22 (95,7)	18 (94,7)	20 (100,0)
MW (SD)	2,00 (1,049)	2,01 (1,108)	2,82 (0,735)
Median (Min.; Max.)	1,98 (0,1; 3,9)	2,09 (0; 3,8)	2,91 (1,2; 4)
Änderung von Baseline zu Woche 9 – 12			
n (%)	22 (95,7)	18 (94,7)	20 (100,0)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
MW (SD)	-1,10 (0,949)	-0,88 (1,209)	-0,19 (0,499)
Median (Min.; Max.)	-1,04 (-3,6; 0,8)	-0,64 (-3,4; 1)	-0,13 (-1,6; 0,6)
LS Mean (SE) ¹	-1,18 (0,269)	-1,05 (0,285)	-0,32 (0,282)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹	-0,86 (0,287)	-0,72 (0,301)	---
[95 %-KI] ¹	[-1,43; -0,28]	[-1,33; -0,12]	
1-seitiger p-Wert ¹	0,0021	0,0099	---
Hedges' g [95 %-KI]	-3,12 [-4,02; -2,22]	-2,56 [-3,41; -1,70]	---
Woche 21 – 24			
n (%)	18 (78,3)	16 (84,2)	14 (70,0)
MW (SD)	1,97 (1,172)	1,98 (1,237)	2,59 (0,936)
Median (Min.; Max.)	2,00 (0,1; 4)	2,02 (0; 4)	2,48 (1,2; 4)
Änderung von Baseline zu Woche 21 – 24			
n (%)	18 (78,3)	16 (84,2)	14 (70,0)
MW (SD)	-1,14 (1,067)	-0,90 (1,374)	-0,23 (0,839)
Median (Min.; Max.)	-1,09 (-3,5; 0,9)	-0,79 (-3,4; 1)	-0,12 (-2; 1,4)
LS Mean (SE) ¹	-1,03 (0,358)	-0,87 (0,354)	-0,23 (0,366)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹	-0,80 (0,410)	-0,65 (0,410)	---
[95 %-KI] ¹	[-1,63; 0,02]	[-1,48; 0,18]	
1-seitiger p-Wert ¹	0,0284	0,0611	---
Hedges' g [95 %-KI]	-2,22 [-3,11; -1,34]	-1,80 [-2,65; -0,95]	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
¹ ANCOVA-Modell mit ungerundetem morgendlichen Baseline-Wert als Kovariate und Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; ObsRO: Observer Reported Outcome (betreuungspersonberichtetes Ergebnis); PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; PRO: Patient-Reported Outcome (patientenberichtetes Ergebnis); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-157: Analyse der Änderung von Baseline der zusammengefassten wöchentlichen Scores des Kratzschweregrads aus Albireo PRO und ObsRO zu 4-Wochen-Intervallen – Abendliche Scores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Baseline			
n (%)	22 (95,7)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	2,91 (0,672)	2,63 (0,609)	2,96 (0,642)
Median (Min.; Max.)	2,86 (1,9; 4)	2,79 (1,1; 3,5)	3,00 (1,7; 4)
Woche 1 – 4			
n (%)	22 (95,7)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	2,26 (0,751)	2,17 (0,756)	2,65 (0,650)
Median (Min.; Max.)	2,20 (0,9; 3,5)	2,39 (0,2; 3)	2,77 (1,2; 4)
Änderung von Baseline zu Woche 1 – 4			
n (%)	22 (95,7)	19 (100,0)	20 (100,0)
MW (SD)	-0,65 (0,747)	-0,46 (0,639)	-0,31 (0,515)
Median (Min.; Max.)	-0,71 (-3,1; 0,5)	-0,32 (-1,9; 0,6)	-0,14 (-1,6; 0,2)
LS Mean (SE) ¹	-0,57 (0,180)	-0,48 (0,194)	-0,21 (0,188)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-0,36 (0,191) [-0,75; 0,02]	-0,27 (0,202) [-0,67; 0,14]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0313	0,0972	---
Hedges' g [95 %-KI]	-1,98 [-2,71; -1,24]	-1,39 [-2,09; -0,69]	---
Woche 9 – 12			
n (%)	22 (95,7)	18 (94,7)	20 (100,0)
MW (SD)	1,85 (1,019)	1,94 (1,013)	2,72 (0,757)
Median (Min.; Max.)	1,84 (0; 4)	2,05 (0; 3,3)	2,93 (1,5; 4)
Änderung von Baseline zu Woche 9 – 12			
n (%)	22 (95,7)	18 (94,7)	20 (100,0)
MW (SD)	-1,06 (1,020)	-0,77 (1,151)	-0,24 (0,531)
Median (Min.; Max.)	-1,04 (-4; 0,9)	-0,52 (-2,8; 1)	-0,07 (-1,9; 0,6)
LS Mean (SE) ¹	-1,08 (0,269)	-0,88 (0,289)	-0,24 (0,281)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-0,84 (0,283) [-1,41; -0,27]	-0,65 (0,302) [-1,25; -0,04]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0023	0,0185	---
Hedges' g [95 %-KI]	-3,05 [-3,94; -2,16]	-2,27 [-3,09; -1,45]	---
Woche 21 – 24			
n (%)	18 (78,3)	16 (84,2)	14 (70,0)
MW (SD)	1,70 (1,168)	1,91 (1,121)	2,54 (0,836)
Median (Min.; Max.)	1,54; (0; 4)	2,09; (0; 4)	2,22; (1,3; 4)
Änderung von Baseline zu Woche 21 – 24			
n (%)	18 (78,3)	16 (84,2)	14 (70,0)
MW (SD)	-1,23 (1,058)	-0,82 (1,260)	-0,25 (0,752)
Median (Min.; Max.)	-1,18 (-4; 0,9)	-0,66 (-3,1; 1,4)	-0,13 (-2,1; 0,9)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
LS Mean (SE) ¹	-1,12 (0,331)	-0,77 (0,334)	-0,19 (0,341)
LS Mean Differenz (SE) (Odevixibat vs. Placebo) ¹ [95 %-KI] ¹	-0,93 (0,374) [-1,68; -0,17]	-0,58 (0,382) [-1,35; 0,19]	---
1-seitiger p-Wert ¹	0,0087	0,0682	---
Hedges' g [95 %-KI]	-2,77 [-3,74; -1,79]	-1,72 [-2,56; -0,88]	---
¹ ANCOVA-Modell mit ungerundetem abendlichen Baseline-Wert als Kovariate und Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; ObsRO: Observer Reported Outcome (betreuungspersonberichtetes Ergebnis); PFIC: pädiatrische familiäre intrahepatische Cholestase; PRO: Patient-Reported Outcome (patientenberichtetes Ergebnis); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)

Änderung der Punktzahl des Gesamtscores und der Domänenscores des PedsQL von Baseline zu Woche 24

Punktzahl des Gesamtscores

Tabelle 4-158: Punktzahl des Gesamtscores zu Baseline und Woche 24 des PedsQL nach Altersgruppen (Kinderberichte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Baseline-Gesamt			
n (%)	3 (13,0)	5 (26,3)	2 (10,0)
MW (SD)	46,38 (22,835)	55,00 (14,836)	66,85 (23,826)
Median (Min.; Max.)	45,65 (23,9; 69,6)	51,09 (38; 76,1)	66,85 (50; 83,7)
Baseline, 5 – 7 Jahre			

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
n (%)	1 (4,3)	1 (5,3)	0
MW (SD)	23,91 (Nb)	63,04 (Nb)	---
Median (Min.; Max.)	23,91 (23,9; 23,9)	63,04 (63; 63)	---
Baseline, 8 – 12 Jahre			
n (%)	1 (4,3)	3 (15,8)	1 (5,0)
MW (SD)	45,65 (Nb)	53,62 (19,934)	50,00 (Nb)
Median (Min.; Max.)	45,65 (45,7; 45,7)	46,74 (38; 76,1)	50,00 (50; 50)
Baseline, 13 – 18 Jahre			
n (%)	1 (4,3)	1 (5,3)	1 (5,0)
MW (SD)	69,57 (Nb)	51,09 (Nb)	83,70 (Nb)
Median (Min.; Max.)	69,57 (69,6; 69,6)	51,09 (51,1; 51,1)	83,70 (83,7; 83,7)
Woche 24, Gesamt			
n (%)	4 (17,4)	5 (26,3)	3 (15,0)
MW (SD)	65,49 (16,941)	61,96 (11,191)	69,93 (20,111)
Median (Min.; Max.)	66,85 (43,5; 84,8)	60,87 (46,7; 78,3)	69,57 (50; 90,2)
Woche 24, 5 – 7 Jahre			
n (%)	3 (13,0)	2 (10,5)	1 (5,0)
MW (SD)	65,22 (20,738)	61,96 (1,537)	50,00 (Nb)
Median (Min.; Max.)	67,39 (43,5; 84,8)	61,96 (60,9; 63)	50,00 (50; 50)
Woche 24, 8 – 12Jahre			
n (%)	1 (4,3)	2 (10,5)	1 (5,0)
MW (SD)	66,30 (Nb)	69,57 (12,298)	69,57 (Nb)
Median (Min.; Max.)	66,30 (66,3; 66,3)	69,57 (60,9; 78,3)	69,57 (69,6; 69,6)
Woche 24, 13 – 18Jahre			
n (%)	0	1 (5,3)	1 (5,0)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
MW (SD)	---	46,74 (Nb)	90,22 (Nb)
Median (Min.; Max.)	---	46,74 (46,7; 46,7)	90,22 (90,2; 90,2)
Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; Nb: nicht berechenbar; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-159: Änderungen der Punktzahl des Gesamtscores von Baseline zu Woche 24 des PedsQL nach Altersgruppen (Kinderberichte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
Gesamt			
n (%)	2 (8,7)	4 (21,1)	2 (10,0)
MW (SD)	40,76 (28,438)	4,62 (12,437)	13,04 (9,223)
Median (Min.; Max.)	40,76 (20,7; 60,9)	0,00 (-4,3; 22,8)	13,04 (6,5; 19,6)
5 – 7 Jahre			
n (%)	1 (4,3)	1 (5,3)	0
MW (SD)	60,87 (Nb)	-2,17 (Nb)	---
Median (Min.; Max.)	60,87 (60,9; 60,9)	-2,17 (-2,2; -2,2)	---
8 – 12 Jahre			
n (%)	1 (4,3)	2 (10,5)	1 (5,0)
MW (SD)	20,65 (Nb)	12,50 (14,603)	19,57 (Nb)
Median (Min.; Max.)	20,65 (20,7; 20,7)	12,50 (2,2; 22,8)	19,57 (19,6; 19,6)
13 – 18 Jahre			
n (%)	0	1 (5,3)	1 (5,0)
MW (SD)	---	-4,35 (Nb)	6,52 (Nb)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
Median (Min.; Max.)	---	-4,35 (-4,3; -4,3)	6,52 (6,5; 6,5)
Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; Nb: nicht berechenbar; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-160: Punktzahl des Gesamtscores zu Baseline und Woche 24 des PedsQL nach Altersgruppen (Elternberichte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
Baseline-Gesamt			
n (%)	16 (69,6)	10 (52,6)	12 (60,0)
MW (SD)	52,35 (15,083)	50,62 (14,182)	56,65 (14,214)
Median (Min.; Max.)	49,90 (30,6; 87)	51,09 (21,7; 71,7)	57,13 (38; 87)
Baseline, 2 – 4 Jahre			
n (%)	9 (39,1)	3 (15,8)	8 (40,0)
MW (SD)	47,66 (11,215)	52,78 (13,394)	53,17 (9,716)
Median (Min.; Max.)	44,44 (30,6; 65,3)	47,22 (43,1; 68,1)	52,78 (38,9; 67,9)
Baseline, 5 – 7 Jahre			
n (%)	4 (17,4)	3 (15,8)	2 (10,0)
MW (SD)	55,16 (22,300)	49,28 (25,383)	64,67 (8,455)
Median (Min.; Max.)	47,28 (39,1; 87)	54,35 (21,7; 71,7)	64,67 (58,7; 70,7)
Baseline, 8 – 12 Jahre			
n (%)	2 (8,7)	3 (15,8)	1 (5,0)
MW (SD)	66,85 (16,140)	50,72 (8,230)	38,04 (Nb)
Median (Min.; Max.)	66,85 (55,4; 78,3)	54,35 (41,3; 56,5)	38,04 (38; 38)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
Baseline, 13 – 18 Jahre			
n (%)	1 (4,3)	1 (5,3)	1 (5,0)
MW (SD)	54,35 (Nb)	47,83 (Nb)	86,96 (Nb)
Median (Min.; Max.)	54,35 (54,3; 54,3)	47,83 (47,8; 47,8)	86,96 (87; 87)
Woche 24, Gesamt			
n (%)	13 (56,5)	11 (57,9)	10 (50,0)
MW (SD)	56,81 (14,434)	60,74 (23,084)	57,94 (15,872)
Median (Min.; Max.)	59,52 (28,6; 76,1)	64,13 (21,7; 98,8)	57,38 (35,9; 83,7)
Woche 24, 2 – 4 Jahre			
n (%)	7 (30,4)	3 (15,8)	6 (30,0)
MW (SD)	52,86 (14,789)	75,99 (22,338)	58,70 (14,492)
Median (Min.; Max.)	58,33 (28,6; 70,8)	75,00 (54,2; 98,8)	58,33 (40,3; 78,6)
Woche 24, 5 – 7 Jahre			
n (%)	4 (17,4)	4 (21,1)	2 (10,0)
MW (SD)	61,41 (13,179)	52,99 (23,183)	70,65 (18,446)
Median (Min.; Max.)	64,67 (43,5; 72,8)	47,28 (31,5; 85,9)	70,65 (57,6; 83,7)
Woche 24, 8 – 12Jahre			
n (%)	2 (8,7)	3 (15,8)	1 (5,0)
MW (SD)	61,41 (20,752)	68,84 (5,578)	35,87 (Nb)
Median (Min.; Max.)	61,41 (46,7; 76,1)	67,39 (64,1; 75)	35,87 (35,9; 35,9)
Woche 24, 13 – 18Jahre			
n (%)	0	1 (5,3)	1 (5,0)
MW (SD)	---	21,47 (Nb)	50,00 (Nb)
Median (Min.; Max.)	---	21,74 (21,7; 21,7)	50,00 (50; 50)
Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; Nb: nicht berechenbar; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory;			

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-161: Änderungen der Punktzahl des Gesamtscores von Baseline zu Woche 24 des PedsQL nach Altersgruppen (Elternberichte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Gesamt			
n (%)	13 (56,5)	9 (47,4)	10 (50,0)
MW (SD)	5,51 (18,364)	11,00 (24,753)	0,48 (16,016)
Median (Min.; Max.)	6,94 (-31,5; 32,6)	10,87 (-26,1; 55,8)	2,93 (-37; 17,9)
2 – 4 Jahre			
n (%)	7 (30,4)	3 (15,8)	6 (30,0)
MW (SD)	8,22 (13,751)	23,21 (35,045)	5,32 (10,946)
Median (Min.; Max.)	14,29 (-11,9; 19,4)	27,78 (-13,9; 55,8)	7,04 (-8,3; 17,9)
5 – 7 Jahre			
n (%)	4 (17,4)	2 (10,5)	2 (10,0)
MW (SD)	6,25 (20,477)	0,54 (13,066)	5,98 (9,992)
Median (Min.; Max.)	4,89 (-17,4; 32,6)	0,54 (-8,7; 9,8)	5,98 (-1,1; 13)
8 – 12 Jahre			
n (%)	2 (8,7)	3 (15,8)	1 (5,0)
MW (SD)	-5,43 (36,893)	18,12 (6,369)	-2,17 (Nb)
Median (Min.; Max.)	-5,43 (-31,5; 20,7)	20,65 (10,9; 22,8)	-2,17 (-2,2; -2,2)
13 – 18 Jahre			
n (%)	0	1 (5,3)	1 (5,0)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
MW (SD)	---	-26,09 (Nb)	-36,96 (Nb)
Median (Min.; Max.)	---	-26,09 (-26,1; -26,1)	-36,96 (-37; -37)
Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; Nb: nicht berechenbar; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Körperliche Funktion

Tabelle 4-162: Punktzahl der körperlichen Funktion zu Baseline und Woche 24 des PedsQL nach Altersgruppen (Kinderberichte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
Baseline-Gesamt			
n (%)	3 (13,0)	5 (26,3)	2 (10,0)
MW (SD)	43,75	60,00	64,06
Median (Min.; Max.)	31,25 (18,8; 81,3)	62,50 (37,5; 84,4)	60,06 (50, 78,1)
Baseline, 5 – 7 Jahre			
n (%)	1 (4,3)	1 (5,3)	0
MW (SD)	31,25	68,75	---
Median (Min.; Max.)	31,25 (31,3; 31,3)	68,75 (68,8; 68,8)	---
Baseline, 8 – 12 Jahre			
n (%)	1 (4,3)	3 (15,8)	1 (5,0)
MW (SD)	18,75 (Nb)	56,25 (24,804)	50,00 (Nb)
Median (Min.; Max.)	18,75 (18,8; 18,8)	46,88 (37,5; 84,4)	50,00 (50; 50)
Baseline, 13 – 18 Jahre			

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
n (%)	1 (4,3)	1 (5,3)	1 (5,0)
MW (SD)	81,25 (Nb)	62,50 (Nb)	78,13 (Nb)
Median (Min.; Max.)	81,25 (81,3; 81,3)	62,50 (62,5; 62,5)	78,13 (78,1; 78,1)
Woche 24, Gesamt			
n (%)	4 (17,4)	5 (26,3)	3 (15,0)
MW (SD)	64,84 (22,732)	64,38 (13,184)	71,88 (11,267)
Median (Min.; Max.)	64,06 (43,8; 87,5)	62,50 (50; 84,4)	68,75 (62,5; 84,4)
Woche 24, 5 – 7 Jahre			
n (%)	3 (13,0)	2 (10,5)	1 (5,0)
MW (SD)	70,83 (23,662)	62,50 (8,839)	62,50 (Nb)
Median (Min.; Max.)	81,25 (43,8; 87,5)	62,50 (56,3; 68,8)	62,50 (62,5; 62,5)
Woche 24, 8 – 12Jahre			
n (%)	1 (4,3)	2 (10,5)	1 (5,0)
MW (SD)	46,88 (Nb)	73,44 (15,468)	68,75 (Nb)
Median (Min.; Max.)	46,88 (46,9; 46,9)	73,44 (62,5; 84,4)	68,75 (68,8; 68,8)
Woche 24, 13 – 18Jahre			
n (%)	0	1 (5,3)	1 (5,0)
MW (SD)	---	50,00 (Nb)	84,38 (Nb)
Median (Min.; Max.)	---	50,00 (50; 50)	84,38 (84,4; 84,4)
Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; Nb: nicht berechenbar; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-163: Änderungen der Punktzahl der körperlichen Funktion von Baseline zu Woche 24 des PedsQL nach Altersgruppen (Kinderberichte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Gesamt			
n (%)	2 (8,7)	4 (21,1)	2 (10,0)
MW (SD)	42,19 (19,887)	0,78 (11,517)	12,50 (8,839)
Median (Min.; Max.)	42,19 (28,1; 56,3)	0,00 (-12,5; 15,6)	12,50 (6,3; 18,8)
5 – 7 Jahre			
n (%)	1 (4,3)	1 (5,3)	0
MW (SD)	56,25	0,00	---
Median (Min.; Max.)	56,25 (56,3; 56,3)	0,00 (0; 0)	---
8 – 12 Jahre			
n (%)	1 (4,3)	2 (10,5)	1 (5,0)
MW (SD)	28,13 (Nb)	7,81 (11,049)	18,75 (Nb)
Median (Min.; Max.)	28,13 (28,1; 28,1)	7,81 (0; 15,6)	18,75 (18,8; 18,8)
13 – 18 Jahre			
n (%)	0	1 (5,3)	1 (5,0)
MW (SD)	---	-12,50 (Nb)	6,25 (Nb)
Median (Min.; Max.)	---	-12,50 (-12,5; -12,5)	6,25 (6,3; 6,3)
Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; Nb: nicht berechenbar; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-164: Punktzahl der körperlichen Funktion zu Baseline und Woche 24 des PedsQL nach Altersgruppen (Elternberichte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
Baseline-Gesamt			
n (%)	16 (69,6)	10 (52,6)	12 (60,0)
MW (SD)	52,15 (19,153)	49,06 (28,030)	58,33 (20,223)
Median (Min.; Max.)	51,56 (21,9; 87,5)	50,00 (12,5; 100)	53,13 (31,3; 93,8)
Baseline, 2 – 4 Jahre			
n (%)	9 (39,1)	3 (15,8)	8 (40,0)
MW (SD)	42,63 (11,704)	55,21 (16,036)	52,73 (19,295)
Median (Min.; Max.)	37,50 (21,9; 62,5)	59,38 (37,5; 68,8)	53,13 (31,3; 93,8)
Baseline, 5 – 7 Jahre			
n (%)	4 (17,4)	3 (15,8)	2 (10,0)
MW (SD)	57,03 (22,152)	43,75 (48,814)	73,44 (11,049)
Median (Min.; Max.)	53,13 (34,4; 87,5)	18,75 (12,5; 100)	73,44 (65,6; 81,3)
Baseline, 8 – 12 Jahre			
n (%)	2 (8,7)	3 (15,8)	1 (5,0)
MW (SD)	73,44 (19,887)	39,58 (18,042)	43,75 (Nb)
Median (Min.; Max.)	73,44 (59,4; 87,5)	50,00 (18,8; 50)	43,75 (43,8; 43,8)
Baseline, 13 – 18 Jahre			
n (%)	1 (4,3)	1 (5,3)	1 (5,0)
MW (SD)	78,13 (Nb)	75,00 (Nb)	87,50 (Nb)
Median (Min.; Max.)	78,13 (78,1; 78,1)	75,00 (75; 75)	87,50 (87,5; 87,5)
Woche 24, Gesamt			
n (%)	13 (56,5)	11 (57,9)	10 (50,0)
MW (SD)	56,25 (14,490)	56,82 (28,873)	55,63 (24,642)
Median (Min.; Max.)	59,38 (21,9; 71,9)	56,25 (3,1; 96,9)	46,88 (18,8; 96,9)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
Woche 24, 2 – 4 Jahre			
n (%)	7 (30,4)	3 (15,8)	6 (30,0)
MW (SD)	51,34 (15,187)	77,08 (20,333)	59,90 (20,862)
Median (Min.; Max.)	59,38 (21,9; 65,6)	78,13 (56,3; 96,9)	51,56 (43,8; 96,9)
Woche 24, 5 – 7 Jahre			
n (%)	4 (17,4)	4 (21,1)	2 (10,0)
MW (SD)	65,63 (8,463)	48,44 (28,241)	67,19 (37,565)
Median (Min.; Max.)	68,75 (53,1; 71,9)	46,88 (15,6; 84,4)	67,19 (40,6; 93,8)
Woche 24, 8 – 12Jahre			
n (%)	2 (8,7)	3 (15,8)	1 (5,0)
MW (SD)	54,69 (19,887)	65,63 (15,625)	43,75 (Nb)
Median (Min.; Max.)	54,69 (40,6; 68,8)	65,63 (50; 81,3)	43,75 (43,8; 43,8)
Woche 24, 13 – 18Jahre			
n (%)	0	1 (5,3)	1 (5,0)
MW (SD)	---	3,13 (Nb)	18,75 (Nb)
Median (Min.; Max.)	---	3,13 (3,1; 3,1)	18,75 (18,8; 18,8)
Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; Nb: nicht berechenbar; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-165: Änderungen der Punktzahl der körperlichen Funktion von Baseline zu Woche 24 des PedsQL nach Altersgruppen (Elternberichte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Gesamt			
n (%)	13 (56,5)	9 (47,4)	10 (50,0)
MW (SD)	5,05 (23,265)	11,81 (37,297)	-5,94 (25,149)
Median (Min.; Max.)	9,38 (-46,9; 37,5)	18,75 (-71,9; 59,4)	0,00 (-68,8; 18,8)
2 – 4 Jahre			
n (%)	7 (30,4)	3 (15,8)	6 (30,0)
MW (SD)	9,82 (19,131)	21,88 (36,039)	3,65 (9,564)
Median (Min.; Max.)	15,63 (-21,9; 37,5)	18,75 (-12,5; 59,4)	1,56 (-9,4; 18,8)
5 – 7 Jahre			
n (%)	4 (17,4)	2 (10,5)	2 (10,0)
MW (SD)	8,59 (21,405)	17,19 (19,887)	-6,25 (26,517)
Median (Min.; Max.)	7,81 (-15,6; 34,4)	17,19 (3,1; 31,3)	-6,25 (-25; 12,5)
8 – 12 Jahre			
n (%)	2 (8,7)	3 (15,8)	1 (5,0)
MW (SD)	-18,75 (39,775)	26,04 (9,021)	0,00 (Nb)
Median (Min.; Max.)	-18,75 (-46,9; 9,4)	31,25 (15,6; 31,3)	0,00 (0; 0)
13 – 18 Jahre			
n (%)	0	1 (5,3)	1 (5,0)
MW (SD)	---	-71,88	-68,75
Median (Min.; Max.)	---	-71,88 (-71,9; -71,9)	-68,75 (-68,8; -68,8)
Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; Nb: nicht berechenbar; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Emotionale Funktion

Tabelle 4-166: Punktzahl der emotionalen Funktion zu Baseline und Woche 24 des PedsQL nach Altersgruppen (Kinderberichte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Baseline-Gesamt			
n (%)	3 (13,0)	5 (26,3)	2 (10,0)
MW (SD)	35 (32,787)	49,00 (7,416)	57,50 (31,820)
Median (Min.; Max.)	40,00 (0; 65)	50,00 (40; 60)	57,50 (35; 80)
Baseline, 5 – 7 Jahre			
n (%)	1 (4,3)	1 (5,3)	0
MW (SD)	0,00 (Nb)	50,00 (Nb)	---
Median (Min.; Max.)	0,00 (0; 0)	50,00 (50; 50)	---
Baseline, 8 – 12 Jahre			
n (%)	1 (4,3)	3 (15,8)	1 (5,0)
MW (SD)	40,00 (Nb)	45,00 (5,000)	35,00 (Nb)
Median (Min.; Max.)	40,00 (40; 40)	45,00 (40; 50)	35,00 (35; 35)
Baseline, 13 – 18 Jahre			
n (%)	1 (4,3)	1 (5,3)	1 (5,0)
MW (SD)	65,00 (Nb)	60,00 (Nb)	80,00 (Nb)
Median (Min.; Max.)	65,00 (65; 65)	60,00 (60; 60)	80,00 (80; 80)
Woche 24, Gesamt			
n (%)	4 (17,4)	5 (26,3)	3 (15,0)
MW (SD)	57,50 (28,723)	64,00 (8,944)	73,33 (25,166)
Median (Min.; Max.)	65,00 (20; 80)	60,00 (60; 80)	70,00 (50; 100)
Woche 24, 5 – 7 Jahre			
n (%)	3 (13,0)	2 (10,5)	1 (5,0)
MW (SD)	50,00 (30,000)	70,00 (14,142)	70,00 (Nb)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
Median (Min.; Max.)	50,00 (20; 80)	70,00 (60; 80)	70,00 (70; 70)
Woche 24, 8 – 12Jahre			
n (%)	1 (4,3)	2 (10,5)	1 (5,0)
MW (SD)	80,00 (Nb)	60,00 (0,000)	50,00 (Nb)
Median (Min.; Max.)	80,00 (80; 80)	60,00 (60; 60)	50,00 (50; 50)
Woche 24, 13 – 18Jahre			
n (%)	0	1 (5,3)	1 (5,0)
MW (SD)	---	60,00	100,00
Median (Min.; Max.)	---	60,00 (60; 60)	100,00 (100; 100)
Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; Nb: nicht berechenbar; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-167: Änderungen der Punktzahl der emotionalen Funktion von Baseline zu Woche 24 des PedsQL nach Altersgruppen (Kinderberichte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
Gesamt			
n (%)	2 (8,7)	4 (21,1)	2 (10,0)
MW (SD)	60,00 (28,284)	13,75 (12,500)	17,50 (3,536)
Median (Min.; Max.)	60,00 (40; 80)	12,50 (0; 30)	17,50 (15; 20)
5 – 7 Jahre			
n (%)	1 (4,3)	1 (5,3)	0
MW (SD)	80,00	30,00	---

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
Median (Min.; Max.)	80,00 (80; 80)	30,00 (30; 30)	---
8 – 12 Jahre			
n (%)	1 (4,3)	2 (10,5)	1 (5,0)
MW (SD)	40,00 (Nb)	12,50 (3,536)	15,00 (Nb)
Median (Min.; Max.)	40,00 (40; 40)	12,50 (10; 15)	15,00 (15; 15)
13 – 18 Jahre			
n (%)	0	1 (5,3)	1 (5,0)
MW (SD)	---	0,00 (Nb)	20,00 (Nb)
Median (Min.; Max.)	---	0,00 (0; 0)	20,00 (20; 20)
Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; Nb: nicht berechenbar; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-168: Punktzahl der emotionalen Funktion zu Baseline und Woche 24 des PedsQL nach Altersgruppen (Elternberichte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
Baseline-Gesamt			
n (%)	16 (69,6)	10 (52,6)	12 (60,0)
MW (SD)	46,88 (18,697)	36,00 (10,750)	45,00 (22,462)
Median (Min.; Max.)	47,50 (20; 85)	35,00 (20; 55)	47,50 (10; 80)
Baseline, 2 – 4 Jahre			
n (%)	9 (39,1)	3 (15,8)	8 (40,0)
MW (SD)	41,67 (11,180)	36,67 (5,774)	41,25 (21,998)
Median (Min.; Max.)	45,00 (25; 60)	40,00 (30; 40)	37,50 (10; 80)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
Baseline, 5 – 7 Jahre			
n (%)	4 (17,4)	3 (15,8)	2 (10,0)
MW (SD)	47,50 (29,011)	35,00 (15,000)	55,00 (0,000)
Median (Min.; Max.)	42,50 (20; 85)	35,00 (20; 50)	55,00 (55; 55)
Baseline, 8 – 12 Jahre			
n (%)	2 (8,7)	3 (15,8)	1 (5,0)
MW (SD)	57,50 (24,749)	40,00 (13,229)	20,00 (Nb)
Median (Min.; Max.)	67,50 (50; 85)	35,00 (30; 55)	20,00 (20; 20)
Baseline, 13 – 18 Jahre			
n (%)	1 (4,3)	1 (5,3)	1 (5,0)
MW (SD)	50,00 (Nb)	25,00 (Nb)	80,00 (Nb)
Median (Min.; Max.)	50,00 (50; 50)	25,00 (25; 25)	80,00 (80; 80)
Woche 24, Gesamt			
n (%)	13 (56,5)	11 (57,9)	10 (50,0)
MW (SD)	54,62 (16,890)	59,55 (22,853)	58,50 (24,614)
Median (Min.; Max.)	55,00 (25; 80)	55,00 (20; 100)	62,50 (25; 100)
Woche 24, 2 – 4 Jahre			
n (%)	7 (30,4)	3 (15,8)	6 (30,0)
MW (SD)	48,57 (16,257)	78,33 (22,546)	51,67 (17,795)
Median (Min.; Max.)	50,00 (25; 70)	80,00 (55; 100)	52,50 (30; 75)
Woche 24, 5 – 7 Jahre			
n (%)	4 (17,4)	4 (21,1)	2 (10,0)
MW (SD)	57,50 (17,078)	51,25 (7,500)	75,00 (14,142)
Median (Min.; Max.)	60,00 (35; 75)	50,00 (45; 60)	75,00 (65; 85)
Woche 24, 8 – 12Jahre			

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
n (%)	2 (8,7)	3 (15,8)	1 (5,0)
MW (SD)	70,00 (14,142)	65,00 (22,913)	25,00 (Nb)
Median (Min.; Max.)	70,00 (60; 80)	60,00 (45; 90)	25,00 (25; 25)
Woche 24, 13 – 18Jahre			
n (%)	0	1 (5,3)	1 (5,0)
MW (SD)	---	20,00 (Nb)	100,00 (Nb)
Median (Min.; Max.)	---	20,00 (20; 20)	100,00 (100; 100)
Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; Nb: nicht berechenbar; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-169: Änderungen der Punktzahl der emotionalen Funktion von Baseline zu Woche 24 des PedsQL nach Altersgruppen (Elternberichte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
Gesamt			
n (%)	13 (56,5)	9 (47,4)	10 (50,0)
MW (SD)	7,31 (23,771)	23,89 (22,608)	13,50 (16,675)
Median (Min.; Max.)	10,00 (-30; 55)	25,00 (-5; 60)	10,00 (-5; 50)
2 – 4 Jahre			
n (%)	7 (30,4)	3 (15,8)	6 (30,0)
MW (SD)	7,17 (16,036)	41,67 (23,629)	11,67 (20,412)
Median (Min.; Max.)	10,00 (-25; 25)	50,00 (15; 60)	7,50 (-5; 50)
5 – 7 Jahre			

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
n (%)	4 (17,4)	2 (10,5)	2 (10,0)
MW (SD)	10,00 (34,881)	10,00 (21,213)	20,00 (14,142)
Median (Min.; Max.)	7,50 (-30; 55)	10,00 (-5; 25)	10,00 (10; 30)
8 – 12 Jahre			
n (%)	2 (8,7)	3 (15,8)	1 (5,0)
MW (SD)	2,50 (38,891)	25,00 (13,229)	5,00 (Nb)
Median (Min.; Max.)	2,50 (-25; 30)	30,00 (10; 35)	5,00 (5; 5)
13 – 18 Jahre			
n (%)	0	1 (5,3)	1 (5,0)
MW (SD)	---	-5,00 (Nb)	20,00 (Nb)
Median (Min.; Max.)	---	-5,00 (-5; -5)	20,00 (20; 20)
Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; Nb: nicht berechenbar; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Soziale Funktion

Tabelle 4-170: Punktzahl der sozialen Funktion zu Baseline und Woche 24 des PedsQL nach Altersgruppen (Kinderberichte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
Baseline-Gesamt			
n (%)	3 (13,0)	5 (26,3)	2 (10,0)
MW (SD)	68,33 (25,658)	63,00 (20,494)	77,50 (31,820)
Median (Min.; Max.)	75,00 (40; 90)	50,00 (45; 90)	77,50 (55; 100)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
Baseline, 5 – 7 Jahre			
n (%)	1 (4,3)	1 (5,3)	0
MW (SD)	40,00 (Nb)	50,00 (Nb)	---
Median (Min.; Max.)	40,00 (40; 40)	50,00 (50; 50)	---
Baseline, 8 – 12 Jahre			
n (%)	1 (4,3)	3 (15,8)	1 (5,0)
MW (SD)	90,00 (Nb)	71,67 (23,629)	55,00 (Nb)
Median (Min.; Max.)	90,00 (90; 90)	80,00 (45; 90)	55,00 (55; 55)
Baseline, 13 – 18 Jahre			
n (%)	1 (4,3)	1 (5,3)	1 (5,0)
MW (SD)	75,00 (Nb)	50,00 (Nb)	100,00 (Nb)
Median (Min.; Max.)	75,00 (75; 75)	50,00 (50; 50)	100,00 (100; 100)
Woche 24, Gesamt			
n (%)	4 (17,4)	5 (26,3)	3 (15,0)
MW (SD)	80,00 (8,165)	62,00 (30,125)	70,00 (36,056)
Median (Min.; Max.)	80,00 (70; 90)	75,00 (30; 95)	80,00 (30; 100)
Woche 24, 5 – 7 Jahre			
n (%)	3 (13,0)	2 (10,5)	1 (5,0)
MW (SD)	76,77 (5,774)	55,00 (35,355)	30,00 (Nb)
Median (Min.; Max.)	80,00 (70; 80)	55,00 (30; 80)	30,00 (30; 30)
Woche 24, 8 – 12Jahre			
n (%)	1 (4,3)	2 (10,5)	1 (5,0)
MW (SD)	90,00 (Nb)	85,00 (14,142)	80,00 (Nb)
Median (Min.; Max.)	90,00 (90; 90)	85,00 (75; 95)	80,00 (80; 80)
Woche 24, 13 – 18Jahre			

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
n (%)	0	1 (5,3)	1 (5,0)
MW (SD)	---	30,00 (Nb)	100,00 (Nb)
Median (Min.; Max.)	---	30,00 (30; 30)	100 (100; 100)
Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; Nb: nicht berechenbar; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-171: Änderungen der Punktzahl der sozialen Funktion von Baseline zu Woche 24 des PedsQL nach Altersgruppen (Kinderberichte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
Gesamt			
n (%)	2 (8,7)	4 (21,1)	2 (10,0)
MW (SD)	20,00 (28,284)	-1,35 (23,936)	12,50 (17,678)
Median (Min.; Max.)	20,00 (0; 40)	-7,50 (-20; 30)	12,50 (0; 25)
5 – 7 Jahre			
n (%)	1 (4,3)	1 (5,3)	0
MW (SD)	40,00 (Nb)	-20,00 (Nb)	---
Median (Min.; Max.)	40,00 (40; 40)	-20,00 (-20; -20)	---
8 – 12 Jahre			
n (%)	1 (4,3)	2 (10,5)	1 (5,0)
MW (SD)	0,00 (Nb)	17,50 (17,678)	25,00 (Nb)
Median (Min.; Max.)	0,00 (0; 0)	17,50 (5; 30)	25,00 (25; 25)
13 – 18 Jahre			

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
n (%)	0	1 (5,3)	1 (5,0)
MW (SD)	---	-20,00 (Nb)	0,00 (Nb)
Median (Min.; Max.)	---	-20,00 (-20; -20)	0,00 (0; 0)
Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; Nb: nicht berechenbar; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-172: Punktzahl der sozialen Funktion zu Baseline und Woche 24 des PedsQL nach Altersgruppen (Elternberichte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
Baseline-Gesamt			
n (%)	16 (69,6)	10 (52,6)	12 (60,0)
MW (SD)	63,13 (21,975)	61,00 (25,033)	67,08 (20,052)
Median (Min.; Max.)	65,00 (25; 100)	57,50 (15; 95)	62,50 (40; 100)
Baseline, 2 – 4 Jahre			
n (%)	9 (39,1)	3 (15,8)	8 (40,0)
MW (SD)	62,78 (20,480)	65,00 (26,458)	66,88 (19,628)
Median (Min.; Max.)	65,00 (35; 100)	55,00 (45; 95)	62,50 (40; 100)
Baseline, 5 – 7 Jahre			
n (%)	4 (17,4)	3 (15,8)	2 (10,0)
MW (SD)	67,50 (31,225)	46,67 (28,431)	62,50 (10,607)
Median (Min.; Max.)	72,50 (25; 100)	55,00 (15; 70)	62,50 (55; 70)
Baseline, 8 – 12 Jahre			
n (%)	2 (8,7)	3 (15,8)	1 (5,0)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
MW (SD)	67,50 (17,678)	78,33 (17,559)	45,00 (Nb)
Median (Min.; Max.)	67,50 (55; 80)	80,00 (60; 95)	45,00 (45; 45)
Baseline, 13 – 18 Jahre			
n (%)	1 (5,3)	1 (4,3)	1 (5,0)
MW (SD)	40,00 (Nb)	40,00 (Nb)	100,00 (Nb)
Median (Min.; Max.)	40,00 (40; 40)	40,00 (40; 40)	100 (100; 100)
Woche 24, Gesamt			
n (%)	13 (56,5)	11 (57,9)	10 (50,0)
MW (SD)	63,08 (23,052)	65,91 (28,356)	64,00 (15,776)
Median (Min.; Max.)	55,00 (30; 100)	65,00 (25; 100)	67,50 (35; 80)
Woche 24, 2 – 4 Jahre			
n (%)	7 (30,4)	3 (15,8)	6 (30,0)
MW (SD)	58,57 (19,303)	75,00 (25,000)	65,00 (16,432)
Median (Min.; Max.)	55,00 (30; 90)	75,00 (50; 100)	70,00 (35; 80)
Woche 24, 5 – 7 Jahre			
n (%)	4 (17,4)	4 (21,1)	2 (10,0)
MW (SD)	65,00 (28,577)	53,75 (34,490)	75,00 (7,071)
Median (Min.; Max.)	62,50 (35; 100)	45,00 (25; 100)	75,00 (70; 80)
Woche 24, 8 – 12Jahre			
n (%)	2 (8,7)	3 (15,8)	1 (5,0)
MW (SD)	75,00 (35,355)	83,33 (16,073)	40,00 (Nb)
Median (Min.; Max.)	75,00 (50; 100)	90,00 (65; 95)	40,00 (40; 40)
Woche 24, 13 – 18Jahre			
n (%)	0	1 (5,3)	1 (5,0)
MW (SD)	---	35,00 (Nb)	60,00 (Nb)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
Median (Min.; Max.)	---	35,00 (35; 35)	60,00 (60; 60)
Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; Nb: nicht berechenbar; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-173: Änderungen der Punktzahl der sozialen Funktion von Baseline zu Woche 24 des PedsQL nach Altersgruppen (Elternberichte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
Gesamt			
n (%)	13 (56,5)	9 (47,4)	10 (50,0)
MW (SD)	2,69 (22,043)	5,00 (25,495)	-1,00 (19,264)
Median (Min.; Max.)	0,00 (-30; 45)	5,00 (-45; 45)	2,50 (-40; 20)
2 – 4 Jahre			
n (%)	7 (30,4)	3 (15,8)	6 (30,0)
MW (SD)	4,29 (19,881)	10,00 (48,218)	1,67 (16,633)
Median (Min.; Max.)	0,00 (-15; 40)	30,00 (-45; 45)	2,50 (-25; 20)
5 – 7 Jahre			
n (%)	4 (17,4)	2 (10,5)	2 (10,0)
MW (SD)	-2,50 (12,583)	2,50 (17,678)	12,50 (3,536)
Median (Min.; Max.)	0,00 (-20; 10)	2,50 (-10; 15)	12,50 (10; 15)
8 – 12 Jahre			
n (%)	2 (8,7)	3 (15,8)	1 (5,0)
MW (SD)	7,50 (53,033)	5,00 (5,000)	-5,00 (Nb)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
Median (Min.; Max.)	7,50 (-30; 45)	5,00 (0; 10)	-5,00 (-5; -5)
13 – 18 Jahre			
n (%)	0	1 (5,3)	1 (5,0)
MW (SD)	---	-5,00 (Nb)	-40,00 (Nb)
Median (Min.; Max.)	---	-5,00 (-5; -5)	-40,00 (-40; -40)
Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; Nb: nicht berechenbar; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Schulische Funktion

Tabelle 4-174: Punktzahl der schulischen Funktion zu Baseline und Woche 24 des PedsQL nach Altersgruppen (Kinderberichte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
Baseline-Gesamt			
n (%)	3 (13,0)	5 (26,3)	2 (10,0)
MW (SD)	40,00 (17,321)	45,00 (31,024)	70,00 (14,142)
Median (Min.; Max.)	50,00 (20; 50)	35,00 (10; 80)	70,00 (60; 80)
Baseline, 5 – 7 Jahre			
n (%)	1 (4,3)	1 (5,3)	0
MW (SD)	20,00 (Nb)	80,00 (Nb)	---
Median (Min.; Max.)	20,00 (20; 20)	80,00 (80; 80)	---
Baseline, 8 – 12 Jahre			
n (%)	1 (4,3)	3 (15,8)	1 (5,0)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
MW (SD)	50,00 (Nb)	40,00 (32,787)	60,00 (Nb)
Median (Min.; Max.)	50,00 (50; 50)	35,50 (10; 75)	60,00 (60; 60)
Baseline, 13 – 18 Jahre			
n (%)	1 (4,3)	1 (5,3)	1 (5,0)
MW (SD)	50,00 (Nb)	25,00 (Nb)	80,00 (Nb)
Median (Min.; Max.)	50,00 (50; 50)	25,00 (25; 25)	80,00 (80; 80)
Woche 24, Gesamt			
n (%)	4 (17,4)	5 (26,3)	3 (15,0)
MW (SD)	60,00 (21,602)	56,00 (10,840)	63,33 (28,868)
Median (Min.; Max.)	55,00 (40; 90)	60,00 (45; 70)	80,00 (30; 80)
Woche 24, 5 – 7 Jahre			
n (%)	3 (13,0)	2 (10,5)	1 (5,0)
MW (SD)	60,00 (26,458)	60,00 (0,000)	30,00 (Nb)
Median (Min.; Max.)	50,00 (40; 90)	60,00 (60; 60)	30,00 (30; 30)
Woche 24, 8 – 12Jahre			
n (%)	1 (4,3)	2 (10,5)	1 (5,0)
MW (SD)	60,00 (Nb)	57,50 (17,678)	80,00 (Nb)
Median (Min.; Max.)	60,00 (60; 60)	57,50 (45; 70)	80,00 (80; 80)
Woche 24, 13 – 18Jahre			
n (%)	0	1 (5,3)	1 (5,0)
MW (SD)	---	45,00 (Nb)	80,00 (Nb)
Median (Min.; Max.)	---	45,00 (45; 45)	80,00 (80; 80)
Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; Nb: nicht berechenbar; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-175: Änderungen der Punktzahl der schulischen Funktion von Baseline zu Woche 24 des PedsQL nach Altersgruppen (Kinderberichte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Gesamt			
n (%)	2 (8,7)	4 (21,1)	2 (10,0)
MW (SD)	40,00 (42,426)	7,50 (24,664)	10,00 (14,142)
Median (Min.; Max.)	40,00 (10; 70)	7,50 (-20; 35)	10,00 (0; 20)
5 – 7 Jahre			
n (%)	1 (4,3)	1 (5,3)	0
MW (SD)	70,00 (Nb)	-20,00 (Nb)	---
Median (Min.; Max.)	70,00 (70; 70)	-20,00 (-20; -20)	---
8 – 12 Jahre			
n (%)	1 (4,3)	2 (10,5)	1 (5,0)
MW (SD)	10,00	15,00 (28,284)	20,00
Median (Min.; Max.)	10,00 (10; 10)	15,00 (-5; 35)	20,00 (20; 20)
13 – 18 Jahre			
n (%)	0	1 (5,3)	1 (5,0)
MW (SD)	---	20,00 (Nb)	0,00 (Nb)
Median (Min.; Max.)	---	20,00 (20; 20)	0,00 (0; 0)
Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; Nb: nicht berechenbar; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-176: Punktzahl der schulischen Funktion zu Baseline und Woche 24 des PedsQL nach Altersgruppen (Elternberichte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
Baseline-Gesamt			
n (%)	11 (47,8)	7 (36,8)	7 (35,0)
MW (SD)	45,61 (14,439)	59,29 (22,991)	60,00 (15,753)
Median (Min.; Max.)	40,00 (25; 75)	50,00 (35; 100)	58,33 (40; 80)
Baseline, 2 – 4 Jahre			
n (%)	4 (17,4)	0	3 (15,0)
MW (SD)	41,67 (15,215)	---	58,33 (16,667)
Median (Min.; Max.)	41,67 (25; 58,3)	---	58,33 (41,7; 75)
Baseline, 5 – 7 Jahre			
n (%)	4 (17,4)	3 (15,8)	2 (10,0)
MW (SD)	47,50 (18,484)	75,00 (27,839)	62,50 (10,607)
Median (Min.; Max.)	40,00 (35; 75)	80,00 (45; 100)	62,50 (55; 70)
Baseline, 8 – 12 Jahre			
n (%)	2 (8,7)	3 (15,8)	1 (5,0)
MW (SD)	55,00 (0,000)	51,67 (7,638)	40,00 (Nb)
Median (Min.; Max.)	55,00 (55; 55)	50,00 (45; 60)	40,00 (40; 40)
Baseline, 13 – 18 Jahre			
n (%)	1 (4,3)	1 (5,3)	1 (5,0)
MW (SD)	35,00 (Nb)	35,00 (Nb)	80,00 (Nb)
Median (Min.; Max.)	35,00 (35; 35)	35,00 (35; 35)	80,00 (80; 80)
Woche 24, Gesamt			
n (%)	9 (39,1)	10 (52,6)	7 (35,0)
MW (SD)	53,15 (15,578)	63,33 (24,075)	55,48 (19,714)
Median (Min.; Max.)	50,00 (25; 75)	62,50 (2; 100)	58,33 (30; 90)

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
Statistik	N = 23	N = 19	N = 20
Woche 24, 2 – 4 Jahre			
n (%)	3 (13,0)	2 (10,5)	3 (15,0)
MW (SD)	52,78 (24,056)	79,17 (29,463)	61,11 (4,811)
Median (Min.; Max.)	66,67 (25; 66,7)	79,17 (58,3; 100)	58,33 (58,3; 66,7)
Woche 24, 5 – 7 Jahre			
n (%)	4 (17,4)	4 (21,1)	2 (10,0)
MW (SD)	55,00 (13,540)	61,25 (33,009)	67,50 (31,820)
Median (Min.; Max.)	50,00 (45; 75)	60,00 (25; 100)	67,50 (45; 90)
Woche 24, 8 – 12Jahre			
n (%)	2 (8,7)	3 (15,8)	1 (5,0)
MW (SD)	50,00 (14,142)	63,33 (2,887)	30,00
Median (Min.; Max.)	50,00 (40; 60)	65,00 (60; 65)	30,00 (30; 30)
Woche 24, 13 – 18Jahre			
n (%)	0	1 (5,3)	1 (5,0)
MW (SD)	---	40,00 (Nb)	40,00 (Nb)
Median (Min.; Max.)	---	40,00 (40; 40)	40,00 (40; 40)
Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; Nb: nicht berechenbar; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			

Tabelle 4-177: Änderungen der Punktzahl der schulischen Funktion von Baseline zu Woche 24 des PedsQL nach Altersgruppen (Elternberichte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEDFIC 1	Odevixibat		
	40 µg/kg/Tag	120 µg/kg/Tag	Placebo
	N = 23	N = 19	N = 20
Statistik			
Gesamt			
n (%)	9 (39,1)	6 (31,6)	6 (30,0)
MW (SD)	7,78 (22,746)	-5,83 (34,412)	-5,28 (21,818)
Median (Min.; Max.)	5,00 (-25; 41,7)	5,00 (75; 15)	-9,17 (-40; 20)
2 – 4 Jahre			
n (%)	3 (13,0)	0	2 (10,0)
MW (SD)	16,67 (25,000)	---	4,17 (17,678)
Median (Min.; Max.)	16,67 (-8,3; 41,7)	---	4,17 (-8,3; 16,7)
5 – 7 Jahre			
n (%)	4 (17,4)	2 (10,5)	2 (10,0)
MW (SD)	7,50 (26,615)	-37,50 (53,033)	5,00 (21,213)
Median (Min.; Max.)	7,50 (-25; 40)	-37,50 (-75; 0)	5,00 (-10; 20)
8 – 12 Jahre			
n (%)	2 (8,7)	3 (15,8)	1 (5,0)
MW (SD)	-5,00 (14,142)	11,67 (5,774)	-10,00 (Nb)
Median (Min.; Max.)	-5,00 (-15; 5)	15,00 (5; 15)	-10,00 (-10; -10)
13 – 18 Jahre			
n (%)	0	1 (5,3)	1 (5,0)
MW (SD)	---	5,00 (Nb)	-40,00 (Nb)
Median (Min.; Max.)	---	5,00 (5; 5)	-40,00 (-40; -40)
Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Wert; Nb: nicht berechenbar; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung) Quelle: Zusatzanalysen für das Nutzenbewertungsdossier [12]			