

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.**

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo

Wirkstoff: Odevixibat

Datum der Veröffentlichung: 15. Dezember 2021

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabellenverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 5 |
| Hintergrund | 7 |
| 1 Fragestellung | 8 |
| 2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien..... | 9 |
| 2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung..... | 9 |
| 2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien..... | 10 |
| 2.3 Endpunkte..... | 23 |
| 2.3.1 Mortalität..... | 24 |
| 2.3.2 Morbidität | 24 |
| 2.3.3 Lebensqualität..... | 38 |
| 2.3.4 Sicherheit | 41 |
| 2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte..... | 43 |
| 2.4 Statistische Methoden..... | 44 |
| 2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene..... | 48 |
| 3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien | 50 |
| 3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation | 50 |
| 3.2 Mortalität | 60 |
| 3.3 Morbidität | 60 |
| 3.4 Lebensqualität | 67 |
| 3.5 Sicherheit..... | 68 |
| 4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse | 76 |
| 4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Odevixibat | 76 |
| 4.2 Design und Methodik der Studien | 77 |
| 4.3 Mortalität | 80 |
| 4.4 Morbidität | 80 |
| 4.5 Lebensqualität | 84 |
| 4.6 Sicherheit..... | 85 |
| 5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung..... | 88 |
| 6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung | 89 |
| Referenzen..... | 95 |
| Anhang..... | 98 |

Tabellenverzeichnis

| | | |
|-------------|---|----|
| Tabelle 1: | Übersicht über die Studienbasis | 9 |
| Tabelle 2: | Charakterisierung der Studie PEDFIC1 | 10 |
| Tabelle 3: | Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie PEDFIC1 | 13 |
| Tabelle 4: | Charakterisierung der Intervention der Studie PEDFIC1 | 15 |
| Tabelle 5: | Charakterisierung der Studie PEDFIC2 | 16 |
| Tabelle 6: | Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie PEDFIC2 | 20 |
| Tabelle 7: | Charakterisierung der Intervention der Studie PEDFIC2 | 22 |
| Tabelle 8: | Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studien PEDFIC1 und PEDFIC2 | 23 |
| Tabelle 9: | Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in Studie PEDFIC1 | 43 |
| Tabelle 10: | Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in Studie PEDFIC2 | 44 |
| Tabelle 11: | Verzerrungspotential der Studie PEDFIC1 | 48 |
| Tabelle 12: | Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie PEDFIC1 | 48 |
| Tabelle 13: | Allgemeine Angaben Studie PEDFIC1 | 51 |
| Tabelle 14: | Charakterisierung der Studienpopulation der Studie PEDFIC1 | 52 |
| Tabelle 15: | Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation in Studie PEDFIC1 | 54 |
| Tabelle 16: | Begleitmedikationen in Studie PEDFIC1 | 54 |
| Tabelle 17: | Allgemeine Angaben Studie PEDFIC2; Datenschnitt 20.07.2020 | 56 |
| Tabelle 18: | Charakterisierung der Studienpopulation der Studie PEDFIC2; FAS, Datenschnitt: 20.07.2020 | 57 |
| Tabelle 19: | Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation in Studie PEDFIC2; FAS, Datenschnitt: 20.07.2020 | 59 |
| Tabelle 20: | Begleitmedikationen in Studie PEDFIC2; FAS, Datenschnitt: 20.07.2020 | 60 |
| Tabelle 21: | Anteil positiver Pruritus-Bewertungen auf Patientenebene über den 24-wöchigen Behandlungszeitraum (betreuerbewertet) in Studie PEDFIC1; FAS, finaler Datenschnitt | 61 |
| Tabelle 22: | Responder-Analyse Anzahl der Testpersonen mit positiver Pruritus-Bewertung bei mehr als 50 % der Erhebungen in Studie PEDFIC1; FAS, finaler Datenschnitt | 62 |
| Tabelle 23: | Anteil positiver Pruritus-Bewertungen auf Patientenebene über die ersten 24 Wochen des Behandlungszeitraums in Studie PEDFIC2; FAS, Datenschnitt: 20.07.2020 | 63 |
| Tabelle 24: | Globale Einschätzung der Symptomschwere (betreuerbewertet) in Studie PEDFIC1; FAS, finaler Datenschnitt | 64 |
| Tabelle 25: | Veränderung der Wachstumsparameter über den 24-wöchigen Behandlungszeitraum in Studie PEDFIC1; FAS, finaler Datenschnitt | 66 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 26: Rücklaufquote des PedsQL zu Woche 24 in Studie PEDFIC1; FAS, finaler Datenschnitt..... | 67 |
| Tabelle 27: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in Studie PEDFIC1; Sicherheitspopulation, finaler Datenschnitt | 68 |
| Tabelle 28: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in Studie PEDFIC2; FAS, Datenschnitt: 15.07.2020 | 69 |
| Tabelle 29: UE mit Inzidenz ≥ 10 % nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Terms in Studie PEDFIC1; Sicherheitspopulation, finaler Datenschnitt.... | 69 |
| Tabelle 30: UE mit Inzidenz ≥ 10 % nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Terms in Studie PEDFIC2; FAS, Datenschnitt: 15.07.2020 | 71 |
| Tabelle 31: Schwere UE mit Inzidenz ≥ 5 % nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Terms in Studie PEDFIC1; Sicherheitspopulation, finaler Datenschnitt.... | 72 |
| Tabelle 32: SUE mit Inzidenz ≥ 5 % nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Terms in Studie PEDFIC1; Sicherheitspopulation, finaler Datenschnitt.... | 73 |
| Tabelle 33: UE von besonderem Interesse in Studie PEDFIC1; Sicherheitspopulation, finaler Datenschnitt..... | 74 |
| Tabelle 34: UE von besonderem Interesse in Studie PEDFIC2; FAS, Datenschnitt: 15.07.2020..... | 75 |
| Tabelle 35: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie PEDFIC1 | 89 |
| Tabelle 36: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie PEDFIC2; Interim-Datenschnitt: 20.07.2020..... | 93 |
| Tabelle 37: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in Studie PEDFIC1; Sicherheitspopulation, finaler Datenschnitt | 99 |
| Tabelle 38: UE mit Inzidenz ≥ 10 % in Studie PEDFIC1; Sicherheitspopulation, finaler Datenschnitt..... | 99 |
| Tabelle 39: Schwere UE mit Inzidenz ≥ 5 % nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Terms in Studie PEDFIC1; Sicherheitspopulation, finaler Datenschnitt..... | 101 |
| Tabelle 40: SUE mit Inzidenz ≥ 5 % nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Terms in Studie PEDFIC1; Sicherheitspopulation, finaler Datenschnitt.. | 102 |
| Tabelle 41: UE von besonderem Interesse in Studie PEDFIC1; Sicherheitspopulation, finaler Datenschnitt..... | 103 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------------|--|
| Albireo ObsRO | Albireo Observer-Reported Outcome |
| Albireo PRO | Albireo Patient-Reported Outcome |
| ALT | Alanin-Aminotransferase |
| ANCOVA | Kovarianzanalyse |
| AST | Aspartat-Aminotransferase |
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| BSEP | Gallensalz-Exportpumpe |
| CDC | Centers for Disease Control and Prevention |
| CHMP | Committee for Medicinal Products for Human Use |
| CMH | Cochran Mantel Haenszel |
| DSMB | Data Safety Monitoring Board |
| EMA | European Medicines Agency |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| FAS | Full Analysis Set |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| INR | International Normalized Ratio |
| ITT | Intention to Treat |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| KI | Konfidenzintervall |
| LS | Least Squares |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities |
| MELD | Model for End-Stage Liver Disease |
| OR | Odds Ratio |
| PedsQL | Pediatric Quality of Life Inventory |
| PELD | Pediatric End-Stage Liver Disease |
| PFIC | Progressive familiäre intrahepatische Cholestase |
| PFIC1/2/3 | Progressive familiäre intrahepatische Cholestase Typ 1/2/3 |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| RD | Risikodifferenz |
| ROC | Receiver Operating Characteristic |
| RoW | Restliche Welt |
| RR | Relatives Risiko |
| SAP | Statistischer Analyseplan |
| sBA | Serumgallensäure |

| | |
|-------|--|
| SD | Standardabweichung |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SMQ | Standard MedDRA Query |
| SUE | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| TEAE | Treatment-Emergent Adverse Event |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| ULN | Upper Limit of Normal |
| VerfO | Verfahrensordnung des G-BA |
| WHO | World Health Organization |

Hintergrund

Odevixibat ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V).

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Odevixibat in seiner Sitzung am 7. Dezember 2021 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 15. September 2021 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 15. Dezember 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Odevixibat (Bylvay®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen [16]:

Progressive familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC) im Alter ab 6 Monaten.

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis von Odevixibat 40 µg/kg und wird einmal täglich morgens oral verabreicht. Wenn nach 3-monatiger kontinuierlicher Therapie kein angemessenes klinisches Ansprechen erreicht wird, kann die Dosis auf 120 µg/kg/Tag erhöht werden.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

| Studienname (Nummer) | Studie mit Dossier vom pU eingereicht | Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet | Studie relevant für die Nutzenbewertung | Ausschlussgrund |
|--------------------------------------|---------------------------------------|---|---|--|
| Studien zum Wirkstoff | | | | |
| PEDFIC1 ¹⁾ (A4250-005) | Ja | Ja | Ja | - |
| PEDFIC2 ²⁾ (A4250-008) | Ja | Ja | Ja | - |
| A4250-003 | Nein | Nein | Nein | Einarmige Phase-II-Dosisfindungsstudie. Personen mit cholestatischem Juckreiz. Odevixibat wurde nicht in den zulassungskonformen Dosierungen 40 µg/kg/Tag oder 120 µg/kg/Tag eingesetzt. |

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

²⁾ Supportive Studie gemäß EPAR.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Zur Nutzenbewertung für Odevixibat herangezogene Studien und Daten

- Herstellerdossier zu Odevixibat [1].
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere CHMP Assessment Report [15].
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der pivotalen Studie PEDFIC1 [2,3,4] inklusive Zusatzanalysen für das Herstellerdossier [5,6] und der supportiven Studie PEDFIC2 [7,8,9,10].

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Odevixibat basieren auf der pivotalen Zulassungsstudie PEDFIC1 (A4250-005) und der supportiven Studie PEDFIC2 (A4250-008). Die Studien und die Interventionen werden in den Tabellen 2–7 charakterisiert.

Studie PEDFIC1

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie PEDFIC1

| Charakteristikum | Beschreibung |
|---------------------------------|--|
| Design und Studienablauf | <p>Die Studie PEDFIC1 ist eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Odevixibat in einer Dosierung von 40 µg/kg/Tag und 120 µg/kg/Tag bei Kindern mit PFIC1 und PFIC2 im Vergleich zu Placebo.</p> <p>Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach PFIC-Klasse (Typ 1 und Typ 2) und Altersgruppe (6 Monate bis 5 Jahre, 6 bis 12 Jahre und 13 bis ≤ 18 Jahre) im Verhältnis 1:1:1 in die Gruppen Odevixibat 40 µg/kg/Tag, Odevixibat 120 µg/kg/Tag oder Placebo.</p> <p>Die Studie gliedert sich in eine 35- bis 56-tägige Screening-Periode gefolgt von einer 24-wöchigen Behandlungsperiode und einem 4-wöchigem Follow-up. Bei Therapieabbruchern erfolgt die Visite zum Behandlungsende (Visite 9) zum Zeitpunkt des Abbruchs und eine Follow-up-Visite (Visite 10) 28 Tage nach der letzten Dosis.</p> <p>Testpersonen, die die Behandlungsperiode einschließlich Visite 9 abgeschlossen haben, konnten an einer 72-wöchigen offenen Extensionsstudie teilnehmen, in der alle Testpersonen Odevixibat erhalten.</p> <p>Die primären Zielkriterien der Studie waren die Reduktion des nüchternen sBA-Spiegels sowie die Verbesserung des Pruritus.</p> <p>Eine Entblindung sollte nur in dringenden Situationen (z. B. Lebensgefahr) erfolgen und kann durch das Prüfpersonal direkt über das IWRS durchgeführt werden.</p> |
| Population | <p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männliche oder weibliche Testpersonen mit einer klinischen Diagnose von PFIC-Typ 1 oder 2 im Alter von ≥ 6 Monaten bis ≤ 18 Jahren bei Studiervisite 1 mit einem Körpergewicht über 5 kg. • Genetische Bestätigung von PFIC1 oder PFIC2 durch Identifikation von biallelischen pathogenen Varianten der ATP8B1- oder ABCB11-Gene. • Erhöhter sBA-Spiegel vor Randomisierung, der ≥ 100 µmol/l als Durchschnitt von 2 Proben im Abstand von mindestens 7 Tagen (Studiervisite 1 und 2) beträgt. • Signifikanter Pruritus in der Anamnese sowie ein Durchschnittswert von ≥ 2 (auf einer Skala von 0 bis 4) im Hinblick auf das von der Betreuungsperson beobachtete Kratzen im eDiary in den 2 Wochen vor Randomisierung. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pathologische Varianten des ABCB11-Gens, die auf ein vollständiges Fehlen des BSEP-Proteins hindeuten. • Anamnese oder derzeitiges Auftreten von anderen Arten von Lebererkrankungen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gallengangsatresie jeglicher Art. ○ Gutartige rezidivierende intrahepatische Cholestase, die durch eine normale sBA in der Anamnese angezeigt wird. ○ Verdacht auf oder nachgewiesener Leberkrebs oder Lebermetastasen in bildgebenden Untersuchungen. ○ Histopathologie der Leberbiopsie lässt auf eine alternative nicht-PFIC-bedingte Ätiologie der Cholestase schließen. |

| Charakteristikum | Beschreibung |
|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Anamnese oder derzeitiges Auftreten einer anderen Krankheit, die mit der Absorption, Verteilung und Verstoffwechslung (insbesondere Gallensäure-Stoffwechsel) oder Ausscheidung von Medikamenten interferiert, einschließlich, aber nicht beschränkt auf entzündliche Darmerkrankungen. • Personen mit Anamnese oderzeitigem chronischen Durchfall (d. h. > 3 Monate), die zur Behandlung des Durchfalls und/oder der Folgeerkrankungen eine intravenöse Flüssigkeits- oder Ernährungsintervention benötigen. • Bestätigte frühere Diagnose einer HIV-Infektion oder eine andere gegenwärtige und aktive, klinisch signifikante, akute oder chronische Infektion oder eine schwere Infektion, die einen Krankenhausaufenthalt oder eine Behandlung mit parenteraler Antinfektiva innerhalb von 4 Wochen nach Beginn der Behandlung (Tag 1) erfordert, in der Anamnese oder abgeschlossene orale antiinfektive Behandlung innerhalb von 2 Wochen vor Beginn des Screening-Zeitraums. • Personen mit Verdacht auf oder einem bestätigten Karzinom 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. • Anamnese einer chronischen Nierenerkrankung mit eingeschränkter Nierenfunktion und einer glomerulären Filtrationsrate < 70 ml/min/1,73 m². • Chirurgische Behandlung einer Störung des enterohepatischen Kreislaufs (Gallen-diversionsoperation) innerhalb von 6 Monaten vor Beginn des Screening-Zeitraums. • Erhaltene Lebertransplantation oder geplante Lebertransplantation innerhalb von 6 Monaten nach Randomisierung. • Dekompensierte Lebererkrankung, Koagulopathie, Anamnese oder Vorhandensein von klinisch nachweisbarem Aszites, Varizenblutung und/oder Enzephalopathie. • INR > 1,4 (intravenöse Behandlung mit Vitamin K möglich; wenn die INR bei der wiederholten Probenentnahme ≤ 1,4 ist, kann die Testperson randomisiert werden). • Serum-ALT > 10 x ULN beim Screening. • Serum-ALT > 15 x ULN zu einem Zeitpunkt während der letzten 6 Monate, es sei denn, eine alternative Ätiologie für die Erhöhung wurde bestätigt. • Gesamtbilirubin > 10 x ULN beim Screening. • Andere unkontrollierte anhaltende pruritische Erkrankung als PFIC. Beispiele umfassen, sind jedoch nicht beschränkt auf refraktäre atopische Dermatitis oder andere primäre juckende Hauterkrankungen. • Verabreichung von Gallensäure- oder Lipidbindungsharzen und Medikamenten, welche die Magen-Darm-Motilität verlangsamen. • Vorangegangene Behandlung mit einem IBAT-Inhibitor ohne Ansprechen des Pruritus auf die Behandlung. • Alle anderen Zustände oder Anomalien, die nach Ansicht des Prüfpersonals oder des medizinischen Monitors die Sicherheit der Testperson oder die Teilnahme bzw. den Abschluss der Studie durch die Testperson beeinträchtigen könnten. |
| Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten | Screening N°=°107 Randomisiert: N°=°62 <ul style="list-style-type: none"> • Odevixibat 40 µg/kg/Tag: N°=°23 • Odevixibat 120 µg/kg/Tag: N°=°19 • Placebo: N°=°20 |
| Ort und Zeitraum der Durchführung | 33 Studienzentren, davon 8 in den USA und Kanada, 17 in Europa (Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, UK) und 8 in der RoW (Israel, Saudi-Arabien, Türkei, Australien) Einschluss erste Testperson: 16.05.2018 Studienabschluss letzte Testperson: 28.07.2020 Datum des finalen Studienberichts: 30.10.2020 – Studie abgeschlossen |

| Charakteristikum | Beschreibung |
|--|---|
| Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll | <p>Primäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Testpersonen mit einer Reduktion des nüchternen sBA-Spiegels um mindestens 70 % oder auf ein Level von $\leq 70 \mu\text{mol/l}$ (EU und RoW). • Anteil der positiven Pruritus-Bewertungen auf Patientenebene (USA). <p>Der primäre Endpunkt war in der jeweils anderen Region als sekundärer Endpunkt definiert.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des nüchternen sBA-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. • Anteil der Responder für den Pruritus-Score (basierend auf Albireo PRO/ObsRO) zu Woche 12 und 24. • Veränderung der Schlafparameter im Behandlungszeitraum (basierend auf Albireo PRO/ObsRO). • Anteil der Einzelbewertungen, die der Definition einer positiven Pruritus-Bewertung (Albireo PRO) auf Patientenebene über den 24-wöchigen Behandlungszeitraum entsprechen (ausschließlich Testpersonen ≥ 8 Jahre). • Anteil der Einzelbewertungen, die der Definition einer positiven Pruritus-Bewertung auf Patientenebene aus den Wochen 0–4, 0–8, 0–12, 0–18 und 0–24 entsprechen oder Anteil der positiven Pruritus-Bewertung in jedem 4-Wochen-Intervall. • Anteil der Einzelbewertungen am Morgen bzw. am Abend, die der Definition einer positiven Pruritus-Bewertung auf Patientenebene aus den Wochen 0–4, 0–8, 0–12, 0–18 und 0–24 entsprechen oder Anteil der positiven Pruritus-Bewertung in jedem 4-Wochen-Intervall. • Anzahl Testpersonen mit chirurgischer Gallendiversion oder einer Lebertransplantation. • Anzahl Testpersonen, die während des 24-wöchigen Behandlungszeitraums in mehr als 50 % der Fälle eine positive Bewertung des Juckreizes erreichen (im SAP definiert). <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Globale Beurteilung der Symptomlinderung zu Woche 4, 12 und 24 erhoben durch die Testpersonen, die betreuende Person und das Prüfpersonal mittels GIC. • Veränderung des nüchternen sBA-Spiegels zu Woche 4. • Veränderung folgender Parameter gegenüber Baseline zu jedem 4-Wochen-Intervall über den 24-wöchigen Behandlungszeitraum: <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung des Pruritus (mittels Albireo ObsRO). ○ Abendlicher Kratz- und Pruritus Schweregrad mittels Albireo PRO/ObsRO. ○ Morgendlicher Kratz- und Pruritus Schweregrad mittels Albireo PRO/ObsRO. ○ Zusammengefasster Pruritus-Score bestehend aus von der Betreuungsperson berichteten Kratzens bei Testpersonen < 8 Jahre und des Pruritus Schweregrads bei Testpersonen ≥ 8 Jahre (Albireo PRO/ObsRO). ○ Weitere selbstberichtete und betreuerberichtete Schlafparameter (Albireo PRO/ObsRO). • Veränderung im PedsQL zu Woche 24. • Veränderung der Serum-ALT-Konzentration zu Woche 4. • Veränderung des Gesamtbilirubin zu Woche 4, 12 und 24. • Veränderung in AST und GGT zu Woche 4, 12 und 24. • Veränderung anderer biochemische Marker und Messungen der Gallensäuresynthese (Autotaxin, p-C4). • Veränderung in den PELD/MELD-, APRI- und FIB-4-Werten. • Veränderung des Stadiums der Leberfibrose mittels Fibroscan (falls verfügbar). • Leberbedingte Mortalität und Leberdekompressionsereignisse. • Gesamtmortalität. <p>Sicherheit</p> |

| Charakteristikum | Beschreibung |
|---------------------------|---|
| Subgruppenanalysen | <p>Gemäß SAP waren folgende Subgruppenanalysen für die primären Endpunkte und die sekundären Endpunkte „sBA“, „ALT“ und „Wachstum“ geplant (eine statistische Analyse erfolgt nur bei einer Fallzahl von ≥ 10 Personen pro Behandlungsgruppe):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Altersgruppe (6 Monate bis 5 Jahre, 6 bis 12 Jahre und 13 bis 18 Jahre) • PFIC-Typ (1 und 2) • Region (USA, Europa und RoW) • Geschlecht (männlich und weiblich) • Abstammung (weiß und nicht weiß) • Ethnische Zugehörigkeit (hispanisch, nicht hispanisch und unbekannt) • Baseline-sBA-Spiegel (≥ 250 und < 250 $\mu\text{mol/l}$) • Child-Pugh-Klassifikation (A, B, C) • BSEP-Typ von PFIC2-Patientinnen und -Patienten • Verwendung von UDCA und Rifampicin (allein oder eine der beiden Substanzen) • Gegebenenfalls: Leberfunktionsstörung gemäß Klassifikation nach NCI-ODWG |

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; APRI: AST/Thrombozyten-Ratio Index; AST: Aspartat-Aminotransferase; BSEP: Gallensalz-Exportpumpe; FIB-4: Fibrosis-4; GGT: Gamma-Glutamyltransferase; GIC: Global Impression of Change; IBAT: Ileal Bile Acid Transporter; 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; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PELD: Pediatric End-Stage Liver Disease; PFIC: Progressive familiäre intrahepatische Cholestase; PFIC1/2: Progressive familiäre intrahepatische Cholestase Typ 1/2; RoW: Restliche Welt; SAP: Statistischer Analyseplan; sBA: Serumgallensäure; UDCA: Ursodesoxycholsäure; ULN: Upper Limit of Normal.

Protokolländerungen

Es wurden 5 Änderungen des globalen Originalprotokolls vom 20.09.2017 vorgenommen. Das finale Studienprotokoll ist auf den 24.06.2019 datiert. Die erste Testperson wurde gemäß Studienbericht am 16.05.2018 in die Studie eingeschlossen. Im Studienbericht im Abschnitt zu den Protokoll-Amendments ist dagegen beschrieben, dass die ersten 15 Testpersonen unter Amendment 1 eingeschlossen wurden, das am 10.05.2018 durch Amendment 2 abgelöst wurde. Aufgrund dessen sind in Tabelle 3 alle relevanten Protokolländerung ab einschließlich Amendment 2 aufgeführt.

Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie PEDFIC1

| Amendment Version | Wesentliche Änderungen |
|---|---|
| Amendment 2 vom 10.05.2018 (Anzahl der bis dahin eingeschlossenen Personen: N = 15) | <ul style="list-style-type: none"> • Festlegung, dass für die Aufnahme von Testpersonen mit PFIC1 ein Anteil von 15 % angestrebt wird. • Überarbeitung der Ausschlusskriterien, dass Personen, die für eine Lebertransplantation gelistet waren, nicht ausgeschlossen werden, wenn der Hauptgrund für die Aufnahme auf die Liste symptomatischer Pruritus und nicht die Progression der Krankheit war. • Hinzufügen weiterer Beispiele für verbotene Medikamente, einschließlich Erythromycin und 4-Phenylbutyrat. • Überarbeitung der Berechnung zu Bestimmung der Datenerfassung des Albireo ObsRO für den Studieneinschluss (2 Wochen statt 1 Woche). • Überarbeitung des primären Wirksamkeitsendpunkt für die USA (wöchentliche Durchschnitte der jeweils schlechtesten Tagesbewertung), um mehr Daten in die Analyse einzubeziehen, inklusive Anpassung der statistischen Analysen. • Überarbeitung aller sekundären und explorativen Endpunkte mit Bezug zum Albireo PRO/ObsRO mit Referenzzeitpunkt Woche 24, um eine bestimmte Dauer anzugeben. • Der Ansatz zur Berechnung der wöchentlichen Pruritus- und Kratzwerte zu Studienbeginn wurde überarbeitet. |

| Amendment Version | Wesentliche Änderungen |
|---|---|
| Amendment 3 vom 22.11.2018 (N = 31) | <ul style="list-style-type: none"> • Überarbeitung der Einschlusskriterien, sodass Personen ausgeschlossen werden, wenn ihre Lebertransplantation innerhalb von 6 Monaten nach der Randomisierung geplant ist. • Überarbeitung der statistischen Methodik zur Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts für die USA bezüglich der Veränderung des Pruritus zwischen den Behandlungsarmen von einer MMRM-Analyse zu einer ANCOVA. • Der sekundäre Endpunkt des Anteils der Testpersonen mit klinisch relevanter Verringerung des von der Betreuungsperson beobachteten Pruritus wurde um die Definition einer „bedeutenden Verringerung“ ergänzt. 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 Pruritus-Bewertung auf Patientenebene von Woche 0–4, Woche 0–8, Woche 0–12, Woche 0–18 bzw. Woche 0–24 entsprechen oder der Anteil positiver Pruritus-Untersuchungen in jedem 4-Wochen-Intervall. • Der explorative Wirksamkeitsendpunkt der Änderung der von der Testperson und der Betreuungsperson berichteten Schweregrad-Scores des nächtlichen Pruritus und des Kratzens wurde überarbeitet, sodass sowohl die morgendlichen als auch die abendlichen Werte anstelle eines einzelnen täglichen Werts analysiert wurden. |
| Amendment 4 vom 01.03.2019 (N = 37) | <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Ausschlusskriterien, sodass Testpersonen nach einer chirurgischen Gallendiversion in die Studie aufgenommen werden konnten. • Änderung, dass beim sekundären Endpunkt Lebertransplantationen bewertet werden und nicht das Listen der Testperson für eine Lebertransplantation. • Überarbeitung der Baseline-Kovariaten im ANCOVA-Modell der primären Wirksamkeitsanalyse für die USA: Die morgendlichen und die abendlichen Baseline-Pruritus-Scores wurden berücksichtigt anstelle des gemittelten Werts. |
| Amendment 5 vom 29.04.2019 (N = 45) | <ul style="list-style-type: none"> • Entfernen von Zeitpunkten für ein erneutes Screening. Testpersonen können nach einem Screening-Fehler jederzeit erneut auf einen Studieneinschluss gescreent werden. • Überarbeitung der Einschlusskriterien, um Testpersonen mit Gesamtbilirubin > 10 x ULN auszuschließen. |
| Amendment 6 vom 24.06.2019 (N = 54) | Die Regelung, dass Testpersonen mit intolerablen Symptomen bereits nach 12 Behandlungswochen mit einem Wechsel in die Extensionsstudie PEDFIC2 auf eine aktive Behandlung umgestellt werden können, wurde entfernt. |

Abkürzungen: ANCOVA: Kovarianzanalyse; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; PFIC1: Progressive familiäre intrahepatische Cholestase Typ 1; ULN: Upper Limit of Normal.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention der Studie PEDFIC1

| Intervention | Kontrolle |
|---|---|
| <p>Odevixibat (Bylvay®) 40 µg/kg/Tag bzw. 120 µg/kg/Tag. Tägliche orale Einnahme am Morgen zusammen mit einer Mahlzeit für 24 Wochen.</p> <p>Es stehen 2 Kapselgrößen zur Verfügung: Kapselgröße 0 (kann geöffnet und mit Nahrungsmitteln vermischt werden) und Kapselgröße 3 (ist im Ganzen zu schlucken; Öffnung in Ausnahmefällen).</p> <p>Die Anzahl der einzunehmenden Kapseln wird auf Basis des Körpergewichts an Visite 3 bestimmt. Dabei werden Testpersonen Gewichtskategorien zugeordnet. Falls die Testperson an Visite 6 in eine andere Gewichtskategorie übergegangen ist, kann die Anzahl der einzunehmenden Kapseln angepasst werden.</p> | <p>Placebo Placebo als Kapseln in derselben Form und Größe gemäß Gewichtsgruppe, wie Odevixibat.</p> |
| <p>Alle Medikationen, die von einer Testperson innerhalb der letzten 3 Monate vor der ersten Studienmedikation eingenommen wurden, werden als vorangegangene Medikation gewertet. Begleitmedikationen sind definiert als alle Medikationen, die von der Testperson ab Zeitpunkt der ersten Einnahme der Prüfmedikation eingenommen werden.</p> <p>Erlaubte Begleitmedikation Topische Behandlungen. Weitere Arzneimittel / natürliche Produkte mit möglichen Auswirkungen auf die gastrointestinale Motilität (z. B. selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Tetrazyklische Antidepressiva, Ballaststoffergänzung) sind erlaubt, sofern die Nutzung der Produkte innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienaufnahme bis zur Beendigung der Studienmedikation stabil gehalten werden. Behandlungen, die UDCA, Rifampicin und/oder ein Antihistaminikum enthalten, sind erlaubt, sofern sie innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienaufnahme stabil gehalten werden und keine Dosisanpassungen während der gesamten Studienperiode geplant sind.</p> <p>Nicht-erlaubte Begleitmedikationen Arzneimittel mit Auswirkungen auf die Gallensäurekonzentration im Magen-Darm-Trakt, mit bekannter Wirkung auf die gastrointestinale Motilität oder andere Prüfpräparate zur Behandlung der PFIC sind nicht erlaubt zwischen erstem Tag des Screenings und dem letzten Tag der Behandlungsperiode. Dazu zählen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gallensäure oder Lipid-bindende Harze <ul style="list-style-type: none"> ○ Cholestyramin ○ Colesevelam ○ Colestipol • Medikationen, die die Gastrointestinale Motilität verlangsamen <ul style="list-style-type: none"> ○ Sucralfate ○ Loperamid ○ Codein • Prokinetika: Erythromycin • Andere Prüfpräparate: 4-Phenylbutyrate | |

Abkürzungen: PFIC: Progressive familiäre intrahepatische Cholestase; UDCA: Ursodesoxycholsäure.

Studie PEDFIC2

Tabelle 5: Charakterisierung der Studie PEDFIC2

| Charakteristikum | Beschreibung |
|---------------------------------|---|
| Design und Studienablauf | <p>Studie PEDFIC2 ist eine offene, einarmige, multizentrische Extensionsstudie der Phase III zur Untersuchung der Langzeitwirksamkeit und- sicherheit von Odevixibat in einer Dosierung von 120 µg/kg/Tag bei Personen mit PFIC bestehend aus 2 Kohorten.</p> <p>Kohorte 1 umfasst Kinder mit PFIC1 und PFIC2, die bereits an der Studie PEDFIC1 teilgenommen haben. In Kohorte 2 können bis zu 60 Personen mit PFIC jeglichen Typs und Alters eingeschlossen werden, die erhöhte sBA-Werte sowie einen cholestatischen Pruritus aufweisen und die entweder die Einschlusskriterien von Studie PEDFIC1 nicht erfüllen oder sich nach dem Rekrutierungsende von Studie PEDFIC1 als geeignet für die Aufnahme in die Studie erwiesen. Davon konnten bis zu 40 Personen mit einer bereits erhaltenen chirurgischen Gallendiversion rekrutiert werden.</p> <p>Studie PEDFIC2 umfasst eine Screening-Phase von 8 Wochen, gefolgt von einer Behandlungsperiode von 72 Wochen und einer Follow-up-Phase von 4 Wochen. Testpersonen mit dem Wunsch die Therapie fortzuführen, hatten die Option Odevixibat 120 µg/kg/Tag weiter zu erhalten bis das Arzneimittel kommerziell verfügbar ist. Falls die Extensionsphase vor der kommerziellen Verfügbarkeit von Odevixibat abgebrochen wird, erfolgt die finale Visite zum Behandlungsende der Extensionsperiode zum Zeitpunkt des Abbruchs. Für Personen, die aus Studie PEDFIC1 in Studie PEDFIC2 übergehen, entfällt die Screening-Phase.</p> <p>Die primäre Analyse ist geplant nachdem die letzte Testperson die 72-wöchige Behandlungsperiode abgeschlossen hat.</p> <p>Bei Therapieabbruchern erfolgt die Visite zum Behandlungsende (Visite 11) zum Zeitpunkt des Abbruchs und eine Follow-up-Visite (Visite 12) 28 Tage nach der letzten Dosis. Falls eine Testperson vor Woche 72 abbricht, erfolgen zusätzlich telefonische Kontaktversuche alle 3 Monate bis Woche 72, um zu erheben, ob die Testperson einer Gallendiversion oder Lebertransplantation unterzogen wurde.</p> |
| Population | <p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <p><u>Kohorte 1</u></p> <p>Abschluss der 24-wöchigen Behandlungsphase der Studie PEDFIC1 oder Abbruch der Studie PEDFIC1 aufgrund nicht tolerierbarer Symptome basierend auf der Einschätzung der Testperson bzw. der Betreuungsperson nach einer Behandlungsdauer von mindestens 12 Wochen (galt bis einschließlich Protokoll-Amendment 6). Testpersonen, welche die Studie PEDFIC1 aufgrund eines mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehenden UE abbrachen, waren nicht teilnahmeberechtigt.</p> <p><u>Kohorte 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Männliche oder weibliche Testpersonen mit einer klinischen Diagnose von PFIC und einem Körpergewicht ≥ 5 kg bei Screening-Visite 1. • Genetische Bestätigung von PFIC. • Erhöhter sBA-Spiegel vor Randomisierung, der ≥ 100 µmol/l als Durchschnitt von 2 Proben im Abstand von mindestens 7 Tagen (Screening-Visite 1 und 2) beträgt. • Signifikanter Pruritus in der Anamnese sowie einen Durchschnittswert von ≥ 2 (auf einer Skala von 0 bis 4) im Hinblick auf das von der Betreuungsperson (Selbstbewertung für Testpersonen > 18 Jahre) beobachtete Kratzen im eDiary in den 2 Wochen vor Randomisierung. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <p><u>Kohorte 1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dekompensierte Lebererkrankung, Koagulopathie, Anamnese oder Vorhandensein von klinisch nachweisbarem Aszites, Varizenblutung und/oder Enzephalopathie. • Fehlende Compliance mit der Studienmedikation in Studie PEDFIC1. |

| Charakteristikum | Beschreibung |
|------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Alle anderen Zustände oder Anomalien, die nach Ansicht des Prüfpersonals oder des medizinischen Monitors die Sicherheit der Testperson oder die Teilnahme bzw. den Abschluss der Studie beeinträchtigen könnten. <p><u>Kohorte 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pathologische Varianten des ABCB11-Gens, die auf ein vollständiges Fehlen des BSEP-Proteins hindeuten. • Anamnese oder derzeitiges Auftreten von anderen Arten von Lebererkrankungen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gallengangsatresie jeglicher Art. ○ Gutartige rezidivierende intrahepatische Cholestase, die durch eine normale sBA 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 derzeitiges Auftreten einer anderen Krankheit, die mit der Absorption, Verteilung und Verstoffwechslung (insbesondere Gallensäure-Stoffwechsel) oder Ausscheidung von Medikamenten interferiert, einschließlich, aber nicht beschränkt auf entzündliche Darmerkrankungen. • Personen mit Anamnese oder derzeitigem chronischen Durchfall (d. h. > 3 Monate), die zur Behandlung des Durchfalls und/oder der Folgeerkrankungen eine intravenöse Flüssigkeits- oder Ernährungsintervention benötigen. • Bestätigte frühere Diagnose einer HIV-Infektion oder eine andere gegenwärtige und aktive, klinisch signifikante, akute oder chronische Infektion oder eine schwere Infektion, die einen Krankenhausaufenthalt oder eine Behandlung mit parenteraler Antinfektiva innerhalb von 4 Wochen nach Beginn der Behandlung (Tag 1) erfordert, in der Anamnese oder abgeschlossene orale antiinfektive Behandlung innerhalb von 2 Wochen vor Beginn des Screening-Zeitraums. • Personen mit Verdacht auf oder bestätigtem Karzinom, mit Ausnahme eines Basalzellkarzinoms und von Krebs, der nicht die Leber betrifft, der mindestens 5 Jahre vor Screening ohne Anzeichen eines erneuten Auftretens behandelt wurde. • Erhaltene Lebertransplantation oder geplante Lebertransplantation innerhalb von 6 Monaten nach Randomisierung. • Dekompensierte Lebererkrankung, Koagulopathie, Anamnese oder Vorhandensein von klinisch nachweisbarem Aszites, Varizenblutung und/oder Enzephalopathie. • INR > 1,4 (intravenöse Behandlung mit Vitamin K möglich; wenn die INR bei der wiederholten Probenentnahme ≤ 1,4 ist, kann die Testperson randomisiert werden). • Serum-ALT > 10 × ULN beim Screening. • Serum-ALT > 15 × ULN zu einem Zeitpunkt während der letzten 6 Monate, es sei denn, eine alternative Ätiologie für die Erhöhung wurde bestätigt. • Gesamtbilirubin > 10 × ULN beim Screening. • Andere unkontrollierte anhaltende pruritische Erkrankung als PFIC. Beispiele umfassen, sind jedoch nicht beschränkt auf refraktäre atopische Dermatitis oder andere primäre juckende Hauterkrankungen. • Verabreichung von Gallensäure- oder Lipidbindungsharzen und Medikamenten, welche die Magen-Darm-Motilität verlangsamen. • Alle anderen Zustände oder Anomalien, die nach Ansicht des Prüfpersonals oder des medizinischen Monitors die Sicherheit der Testperson oder die Teilnahme bzw. den Abschluss der Studie beeinträchtigen könnten. |

| Charakteristikum | Beschreibung |
|--|--|
| Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten | <p>Intervention: 120 µg/kg/Tag</p> <p>Zahl der Patientinnen und Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Datenschnitt: 15.07.2020 <u>Gesamt: N°=°71</u> Kohorte 1: N°=°54 Kohorte 2: Screening N°=°42 → Einschluss: N°=°17 • Datenschnitt: 04.12.2020 <u>Gesamt: n°=°79</u> Kohorte 1: N°=°56 Kohorte 2: Screening: N°=°62 → Einschluss: N°=°23 |
| Ort und Zeitraum der Durchführung | <p>33 Studienzentren rekrutierten Studienteilnehmende, darunter 18 in Europa (Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Polen, Spanien, Vereinigtes Königreich), 6 in den USA und 9 in der RoW (Australien, Kanada, Israel, Türkei).</p> <p>Einschluss erste Testperson: 28.09.2018 Studienabschluss letzte Testperson: laufende Studie Datum des Interim-Studienberichts: 30.10.2020¹⁾ Datum des Interim-Datenschnitts für EMA: 04.12.2020²⁾ Der finale Sicherheitsbericht wird für Juli 2023 erwartet.</p> |
| Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll | <p>Primäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des nüchternen sBA-Spiegels im Vergleich zu Baseline zu Woche 72 (EU und RoW). • Anteil der Testpersonen mit einer positiven Pruritus-Beurteilung über 72 Wochen (USA). <p>Der primäre Endpunkt war in der jeweils anderen Region als sekundärer Endpunkt definiert.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des nüchternen sBA-Spiegels von Baseline zu Woche 4, 12, 22, 24, 36, 46, 48, 60, 70, 72 und 76. • Anteil der Einzelbewertungen, die der Definition einer positiven Pruritus-Bewertung auf Patientenebene aus den Wochen 0–4, 0–12, 0–24, 0–36, 0–46, 0–48, 0–60 und 0–70 entsprechen oder der Anteil der positiven Pruritus-Bewertungen in jedem 4-wöchigen Intervall zwischen Visite 1 und Visite 5, dann bei jeder Visite zwischen Visite 5 und Visite 12. • Anteil der Einzelbewertungen, die der Definition einer positiven morgendlichen bzw. abendlichen Pruritus-Bewertung auf Patientenebene aus den Wochen 0–4, 0–12, 0–24, 0–36, 0–46, 0–48, 0–60 und 0–70 entsprechen oder der Anteil der positiven Pruritus-Bewertungen in jedem 4-wöchigen Intervall zwischen Visite 1 und Visite 5, dann bei jeder Visite zwischen Visite 5 und Visite 12. • Gesamtmortalität. • Chirurgische Gallendiversion oder Lebertransplantation; zusammen und getrennt ausgewertet zu Woche 24, 48 und 72. • Veränderung im Wachstum zwischen Baseline und Woche 24, 48 und 72. • Veränderung im APRI-Score und FIB-4-Score von Baseline zu Woche 72. • Veränderung in den PELD-/MELD-Werten von Baseline bis Woche 72. • Veränderung der antipruritischen Medikationen zu Woche 24, 48 und 72. <p>Explorative Endpunkte</p> <p>Alle explorativen Endpunkte werden zu Woche 24, 48 und 72 ausgewertet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Serum-ALT-, GGT- und Gesamtbilirubin-Konzentration von Baseline zu Woche 72. • Anteil der Einzelbewertungen, die der Definition einer positiven Pruritus-Bewertung entsprechen (Albireo PRO) auf Patientenebene über den 72-wöchigen Behandlungszeitraum. |

| Charakteristikum | Beschreibung |
|---------------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Schlafparameter gemessen mittels Albireo PRO/ObsRO. • Veränderung in INR, Albuminwert, Leberenzyme, Leukozyten und Blutplättchen. • Veränderung der Gallensäuresynthese (Autotaxin, p-C4). • Globale Beurteilung der Symptomlinderung zu Woche 4, 12, 24, 48 und 72, erhoben durch die Testperson, die betreuende Person und das Prüfpersonal mittelst GIC. • Abendlicher Kratz- und Pruritus Schweregrad. • Morgentlicher Kratz- und Pruritus Schweregrad. • Zusammengefasster Pruritus-Score bestehend aus von der Betreuungsperson berichteten Kratzens bei Personen < 8 Jahre und des Pruritus Schweregrads bei Personen ≥ 8 Jahre (Albireo Pro/ObsRO). • Veränderung im PedsQL im Vergleich zu Baseline. • Veränderung weiterer patienten- und fremdberichteter Schlafparameter wie Müdigkeit. • Veränderung des Stadiums der Leberfibrose mittels Fibroscan (falls verfügbar). • Veränderung des Stadiums der Leberfibrose mittels Biopsie nach Behandlung (falls verfügbar). <p>Sicherheit</p> |
| Subgruppenanalysen | <p>Gemäß SAP waren folgende Subgruppenanalysen für die primären Endpunkte und die Laborparameter „sBA“, „ALT“ sowie den Endpunkt Wachstum geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Altersgruppe (< 6 Monate, 6 Monate bis 5 Jahre, 6 bis 12 Jahre, 13 bis 18 Jahre und > 18 Jahre) • PFIC-Typ • Region (USA, Europa und RoW) • Geschlecht (männlich und weiblich) • Abstammung • Ethnische Zugehörigkeit • Baseline-sBA-Spiegel (≥ 250 und < 250 µmol/l) • Child-Pugh-Klassifikation • BSEP-Typ von PFIC2-Patientinnen und -Patienten • Verwendung von UDCA und Rifampicin (allein oder eine der beiden Substanzen) • Gegebenenfalls: Leberfunktionsstörung gemäß Klassifikation nach NCI-ODWG |

¹⁾ Präspezifiziert zum Zeitpunkt des Studienendes von PEDFIC1.

²⁾ Durch EMA im Laufe des Zulassungsprozesses angefordert.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; APRI: AST/Thrombozyten-Ratio Index; AST: Aspartat-Aminotransferase; BSEP: Gallensalz-Exportpumpe; EMA: European Medicines Agency; FIB-4: Fibrosis-4; GGT: Gamma-Glutamyltransferase; GIC: Global Impression of Change; INR: International Normalized Ratio; MELD: Model for End-Stage Liver Disease; NCI-ODWG: National Cancer Institute – Organ Dysfunction Working Group; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PELD: Pediatric End-Stage Liver Disease; PFIC: Progressive familiäre intrahepatische Cholestase; PFIC1/2: Progressive familiäre intrahepatische Cholestase Typ 1/2; RoW: Restliche Welt; SAP: Statistischer Analyseplan; sBA: Serumgallensäure; UDCA: Ursodesoxycholsäure; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal.

Protokolländerungen

Es wurden 5 Änderungen des globalen Originalprotokolls vom 24.08.2017 vorgenommen. Das finale Studienprotokoll ist auf den 18.03.2020 datiert. Die erste Testperson wurde gemäß Studienbericht am 28.09.2018 in die Studie eingeschlossen. In Tabelle 6 sind alle relevanten Protokolländerung ab dem globalen Amendment 2 aufgeführt.

Tabelle 6: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie PEDFIC2

| Amendment Version | Wesentliche Änderungen |
|---|--|
| Amendment 2 vom 18.01.2019 (Anzahl der bis dahin eingeschlossenen Personen: N = 20) | <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen von Kohorte 2, die die Aufnahme von Personen mit PFIC ermöglicht, die <ul style="list-style-type: none"> ○ nicht für Studie PEDFIC1 in Frage kamen; ○ eine Gallendiversion erhalten hatten und jünger oder älter als 18 Jahre sind. • Überarbeitung der Einschlusskriterien für Kohorte 1, sodass Testpersonen mit Therapieabbruch aufgrund von UE nicht aufgenommen werden können. • Hinzufügen sekundärer Endpunkte zur Wirksamkeit für EU/RoW und die USA. • Hinzufügen eines sekundären Endpunkts, zur Erfassung der Veränderung der Serumgallensäuren gegenüber Baseline. • Hinzufügen sekundärer Endpunkte zur Wirksamkeit, die den Anteil der Einzelbewertungen untersuchen (alle, am Morgen und am Abend), die der Definition einer positiven Pruritus-Bewertung auf Patientenebene entsprechen, unter Verwendung des Albireo ObsRO. • Überarbeitung des Wortlauts für den explorativen Endpunkt, der die Veränderung der patientenberichteten Pruritus-Schwere gegenüber Baseline untersucht, in "Anteil der Einzelbewertungen, die die Definition einer positiven Pruritus-Untersuchung auf Patientenebene über den Zeitraum von 72 Wochen erfüllen", um einen neuen Analyseansatz zu berücksichtigen. • Entfernen eines explorativen Endpunkts. • Festlegung, dass die Bewertung der globalen Symptomlinderung durch den PGIC in den Wochen 4, 12, 24, 48 und 72 erfolgt. • Spezifikation des explorativen Endpunkts, dass die Veränderung der von den Testpersonen und beobachtenden Personen berichteten nächtlichen Juck- und Kratzanfälle gegenüber Baseline in 4-wöchigen Abständen erfolgt. • Hinzufügen eines explorativen Endpunkts zur Veränderung gegenüber Baseline bei jedem 4-Wochen-Intervall zwischen Visite 1 / Screening und Visite 5 / Woche 24 und dann bei jeder weiteren Visite zwischen Woche 24 und Woche 76 für den morgendlichen Pruritus-Wert im Albireo PRO und dem gepoolten Pruritus-Wert (Albireo PRO/ObsRo). • Hinzufügen eines explorativen Endpunkts bezüglich der Schlafparameter des Albireo ObrRO/PRO. • Überarbeitung der Definition von Baseline 1 auf den letzten Wert vor Behandlungsbeginn in Studie PEDFIC1 für Personen in Kohorte 1. Überarbeitung der Definition von Baseline 2 auf den letzten Wert vor Behandlungsbeginn für alle Testpersonen. Baseline 2 wird in allen Analysen verwendet, sofern nicht anders angegeben. • Streichen der Gallendiversion als Kriterium für einen Studienabbruch. • Entfernung der Sicherheitspopulation. • Aktualisierung der FAS-Definition auf alle Testpersonen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in Studie PEDFIC2 erhalten haben. Festlegung, dass die FAS die primäre Analysegruppe für alle Analysen ist, sofern nicht anders angegeben. • Ergänzung des PedsQL für Testpersonen im Altern von 18 bis 25 Jahren. |

| Amendment Version | Wesentliche Änderungen |
|---|---|
| Amendment 3 vom 11.03.2019 (N = 20) | <ul style="list-style-type: none"> • Überarbeitung der Patientenpopulation der Kohorte 2, um Patienten mit PFIC einzuschließen, die entweder (1) die Einschlusskriterien für die Studie PEDFIC¹⁾ nicht erfüllen oder (2) die die Einschlusskriterien für die Studie A4250-005 erfüllen, nachdem die Rekrutierung für die Studie A4250-005 abgeschlossen wurde. • Überarbeitung des sekundären Ziels zur Klarstellung, dass der zweite Endpunkt Lebertransplantationsereignisse messen wird. • Überarbeitung der Ausschlusskriterien für Kohorte 2: Ausschluss von Personen mit bekannten pathologischen Variationen des ABCB11-Gens, die nachweislich zu einem vollständigen Fehlen des BSEP-Proteins führen. |
| Amendment 4 vom 25.10 2019 (N = 56) | <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung, dass die primäre Analyse durchgeführt wird, nachdem die letzte Testperson den 72-wöchigen Behandlungszeitraum abgeschlossen hat. • Hinzufügen einer fakultativen Extensionsphase, damit Testpersonen das Studienmedikament nach 72 Wochen Behandlung weiter erhalten können, bis es im Handel erhältlich ist, sofern das Nutzen-Risiko-Profil dies rechtfertigt. • Überarbeitung der Einschlusskriterien für Kohorte 2, dass Testpersonen jeden Alters teilnehmen können. • Streichung des Ausschlusskriteriums für Kohorte 2: Testpersonen, die zuvor mit einem IBAT-Hemmer behandelt wurden und deren Pruritus nicht auf die Behandlung ansprach. • Überarbeitung der Ausschlusskriterien, um einen höheren Grenzwert für Gesamtbilirubin von >10 x ULN festzulegen (früherer Wert: > 5 x ULN). |
| Amendment 5 vom 18.03.2020 (N = 71) | - |

¹⁾ Die Anzahl der unter dem jeweiligen Protokoll-Amendment eingeschlossenen Testpersonen überschreitet mit n=74 in Summe die bis zum Datenschnitt am 20.07.2020 überhaupt eingeschlossenen Testpersonen.

Abkürzungen: BSEP: Gallensalz-Exportpumpe; FAS: Full Analysis Set; IBAT: Ileal Bile Acid Transporter; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PFIC: Progressive familiäre intrahepatische Cholestase; PGIC: Patient Global Impression of Change; RoW: Restliche Welt; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention der Studie PEDFIC2

| Intervention |
|--|
| <p>Odevixibat (Bylvay®) 120 µg/kg/Tag</p> <p>Tägliche orale Einnahme am Morgen zusammen mit einer Mahlzeit für 72 Wochen mit optionaler Extension. Es stehen 2 Kapselgrößen zur Verfügung: Kapselgröße 0 (kann geöffnet und mit Nahrungsmitteln vermischt werden) und Kapselgröße 3 (ist im Ganzen zu schlucken; Öffnung in Ausnahmefällen).</p> <p>Die Anzahl der einzunehmenden Kapseln wird auf Basis des Körpergewichts bei jeder Visite bestimmt, an der das Prüfpräparat ausgegeben wird. Dabei werden Testpersonen Gewichtskategorien zugeordnet.</p> |
| <p>Für den Fall, dass eine Testperson die Odevixibat-Dosis von 120 µg/kg/Tag nach mindestens 1 Woche aus anderen Gründen als neuen Leberbefunden oder schwerem Durchfall nicht verträgt, ist eine Dosisreduktion auf 40 µg/kg/Tag möglich. Sobald das Prüfpersonal es für angemessen hält, ist eine Rückkehr zur Dosis 120 µg/kg/Tag vorgesehen. Mehr als eine Hochtitration für dasselbe Ereignis ist nicht empfohlen.</p> <p>Begleitmedikationen sind definiert als alle Medikationen, die von der Testperson ab Zeitpunkt der ersten Einnahme der Prüfmedikation in Studie PEDFIC2 eingenommen werden.</p> |
| <p>Erlaubte Begleitmedikation</p> <p>Topische Behandlungen.</p> <p>Weitere Arzneimittel / natürliche Produkte mit möglichen Auswirkungen auf die gastrointestinale Motilität (z. B. selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Tetrazyklische Antidepressiva, Ballaststoffergänzung) sind erlaubt, sofern die Nutzung der Produkte innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienaufnahme bis zur Beendigung der Studienmedikation stabil gehalten werden.</p> <p>Behandlungen, die UDCA, Rifampicin und/oder ein Antihistaminikum enthalten, sind erlaubt, sofern sie innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienaufnahme stabil gehalten werden. Dosisänderungen sind nur nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor erlaubt.</p> |
| <p>Nicht-erlaubte Begleitmedikationen</p> <p>Arzneimittel mit Auswirkungen auf die Gallensäurekonzentration im Magen-Darm-Trakt, mit bekannten Wirkungen auf die gastrointestinale Motilität.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gallensäure oder Lipid-bindende Harze <ul style="list-style-type: none"> ○ Cholestyramin ○ Colesevelam ○ Colestipol • Medikationen, die die Gastrointestinale Motilität verlangsamen <ul style="list-style-type: none"> ○ Sucralfate ○ Loperamid ○ Codein • Prokinetika: Erythromycin • Andere Prüfpräparate: 4-Phenylbutyrate |

Abkürzungen: UDCA: Ursodesoxycholsäure.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien (siehe Tabellen 2 und 5) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patienten- bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 8 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 8: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studien PEDFIC1 und PEDFIC2

| Endpunkt | Kategorie | Berücksichtigung im Dossier des pU | Berücksichtigung in der Nutzenbewertung |
|---|------------|------------------------------------|---|
| Todesfälle ¹⁾ | Mortalität | Ja | Ja |
| Serumgallensäure (sBA) ²⁾ | Morbidität | Ja | Nein |
| Patiententagebuch (Albireo PRO/ObsRO) ²⁾ | | Ja | Ja |
| Globaler Eindruck der Symptomveränderung und -schwere <ul style="list-style-type: none"> • patientenberichtet • betreuerberichtet • Prüfpersonal-berichtet | | Ja Ja Ja | Ja Ja Nein |
| Chirurgische Eingriffe | | Ja | Ja |
| Wachstumsdefizit | | Ja | Ja |
| Leberwerte <ul style="list-style-type: none"> • Biochemische Leberparameter • PELD-/MELD-Werte • Leberfibrose anhand Leberparameter und Fibroscan | | Ja Ja Ja | Nein Nein Nein |
| PedsQL <ul style="list-style-type: none"> • Kernmodul • Family Impact Module | | Lebensqualität | Ja Ja |
| Unerwünschte Ereignisse | Sicherheit | Ja | Ja |

¹⁾ Im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst.

²⁾ Primärer Endpunkt der Studien.

Abkürzungen: MELD: Model for End-Stage Liver Disease; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PELD: Pediatric End-Stage Liver Disease; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Sofern nicht explizit angemerkt, treffen die im Folgenden dargestellten Operationalisierungen und Bewertungen der Endpunkte sowohl auf Studie PEDFIC1 als auch Studie PEDFIC2 zu.

2.3.1 Mortalität

Gesamtmortalität

Der Endpunkt „Gesamtmortalität“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Mortalität jeglicher Ursache war in der Studie PEDFIC1 als explorativer Endpunkt und in Studie PEDFIC2 als sekundärer Endpunkt geplant. Gemäß Angabe im Nutzendossier des pU wurde die Anzahl der Todesfälle im Rahmen der Sicherheit erhoben.

Erhebungszeitpunkte: Kontinuierlich im Rahmen der Sicherheitserfassung in beiden Studien.

Bewertung

Nähere Angaben zur Operationalisierung des Endpunkts liegen nicht vor.

Patientenrelevanz

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

Validität

Gesamtmortalität war in den Studien PEDFIC1 und PEDFIC2 jeweils als Endpunkt definiert. Eine separate Operationalisierung oder Informationen zur Erhebung des Endpunkts konnte den Studienunterlagen nicht entnommen werden. Aus dem Nutzendossier des Herstellers geht hervor, dass Todesfälle im Rahmen der Sicherheit erfasst wurden. Die Erhebung des Endpunkts wird insgesamt valide erachtet.

2.3.2 Morbidität

Serumgallensäure (sBA)

Der Endpunkt „Serum-Gallensäure“ wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz.

Operationalisierung

Beschreibung

Die 70%ige Verringerung des sBA-Spiegels von Baseline zum Behandlungsende oder das Erreichen eines sBA-Spiegels von $< 70 \mu\text{mol/l}$ nach einer Behandlungsphase von 24 Wochen stellt den primären Endpunkt der Studie PEDFIC1 dar.

In Studie PEDFIC2 war die Veränderung des nüchternen sBA-Spiegels von Baseline zu Woche 72 als primärer Endpunkt definiert. Für die Erfassung der Veränderung wird der Durchschnitt aus den Erhebungen zu Woche 70 und 72 gebildet. Der Baseline-Wert entspricht dem Durchschnitt aus den beiden Erhebungen vor erstmaligem Erhalt von Odevixibat (Kohorte 2) bzw. Erhalt der ersten Studienmedikation in Studie PEDFIC2 (Kohorte 1).

Eine Blutprobe zur Analyse des sBA-Spiegels wurde bei allen Studienvisiten entnommen. Testpersonen mussten vor der Probenentnahme mindestens 4 Stunden lang nüchtern sein (nur Wasseraufnahme war zulässig). Ausgenommen waren Säuglinge unter 12 Monaten, wenn sie nicht die

vollen 4 Stunden nüchtern sein konnten. Für Visiten, an denen das Ergebnis einer sBA-Probe nicht berichtet werden kann, wurde eine zusätzliche außerplanmäßige Visite für eine Wiederholungsprobe terminiert.

Die Proben werden gemäß dem Labor-Leitfaden aufbereitet und zu einem zentralen Labor überführt. Ein zentrales Labor führte die quantitative Bewertung der sBA-Spiegel unter Verwendung eines validierten kommerziellen Enzymzyklus-Tests durch.

Neben dem primären Endpunkt waren in Studie PEDFIC1 folgende weitere Auswertungen geplant bzw. wurden post hoc durchgeführt:

- Veränderungen des nüchternen sBA-Spiegels von Baseline zu Woche 4, 12 und 24.
- 70%ige Verringerung des sBA-Spiegels von Baseline zum Behandlungsende (post hoc).
- Erreichens eines sBA-Spiegels von $< 70 \mu\text{mol/l}$ nach einer Behandlungsphase von 24 Wochen (post hoc).

Neben dem primären Endpunkt waren in Studie PEDFIC2 folgende weitere Auswertungen geplant:

- Veränderungen des nüchternen sBA-Spiegels von Baseline zu Woche 4, 12, 22, 24, 36, 46, 48, 60, 70, 72 und 76.

Bei den Responder-Analysen werden Studienabbrecher und Personen mit einem fehlenden Mittelwert am Ende der Behandlungsperiode als Non-Responder gewertet.

Erhebungszeitpunkte: In beiden Studien zu jeder Visite.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Beim sBA-Spiegel handelt es sich um einen Laborparameter, der, basierend auf einer Blutprobe, bei jeder Studiervisite gemessen wird. Seitens des pU wird mit dem prognostischen Wert des sBA-Spiegels hinsichtlich des Überlebens der Personen mit ihrer nativen Leber argumentiert. Demnach sei ein niedriger sBA-Spiegel mit einer größeren Wahrscheinlichkeit für ein Überleben der Personen mit ihrer nativen Leber assoziiert und besäße dementsprechend eine direkte Relevanz für die Testperson. Hierfür wird auf 2 Publikationen Bezug genommen, die auf Daten des Konsortiums NAtural course and Prognosis of PFIC and Effect of biliary Diversion (NAPPED) basieren, einer internationalen Initiative zur Charakterisierung des natürlichen Krankheitsverlaufs von PFIC und der Auswirkung genetischer, klinischer und therapeutischer Parameter (einschließlich chirurgischer Gallendiversion) auf chirurgische und klinische Ereignisse, wie das Überleben mit einer nativen Leber, Lebertransplantationen und Sterblichkeit [25,26]. Hierfür wurden retrospektiv individuelle Daten von Patientinnen und Patienten mit niedriger Gamma-Glutamyltransferase (GGT)-Cholesterase gesammelt und ausgewertet. Untersucht wurde insbesondere, welcher Schwellenwert für den sBA-Spiegel für die Prädiktion des Überlebens mit nativer Leber nach chirurgischer Gallendiversion am besten geeignet ist. Der Zusammenhang der Höhe des sBA-Spiegels mit dem Überleben mit nativer Leber wurde lediglich nach erfolgter chirurgischer Gallendiversion mittels ROC-Analysen untersucht [26]. In der Publikation von van Wessel et al. wurden ebenfalls ROC-Analysen durchgeführt, um optimale Schwellenwerte für die Höhe des sBA-Spiegels zur Prognose des Überlebens mit nativer Leber zu bestimmen [25]. Diese Studien sind jedoch nicht geeignet, um die Validität des sBA als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt nachzuweisen. Insgesamt liegen keine ausreichenden Daten vor, um sBA als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt heranzuziehen. Auch die European Medicines Agency (EMA) sieht in dem Wert keinen Surrogatendpunkt für das Überleben mit nativer Leber [15]. Die Eignung des sBA-Spiegels als Parameter zur Therapiesteuerung erscheint ebenfalls fraglich, da insbesondere

schwerer Pruritus und Leberversagen die Patientinnen und Patienten mit PFIC dazu veranlasst, sich einer chirurgischen Gallendiversion oder Lebertransplantation zu unterziehen [18,23].

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Krankheitssymptomatik mittels Patiententagebuch (Albireo PRO/ObsRO)

Der Endpunkt „Krankheitssymptomatik mittels Patiententagebuch (Albireo PRO/ObsRO)“ wird in der Nutzenbewertung teilweise berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Angaben zu Pruritus, Kratzen und Schlafparametern erfolgten in den Studien PEDFIC1 und PEDFIC2 über ein elektronisches Patiententagebuch (eDiary). Die Testperson bzw. die betreuende Person sollten das eDiary jeden Tag morgens und abends ausfüllen. Am Morgen kurz nach dem Aufwachen der Testperson, um den Schweregrad des Pruritus und Kratzens, Aspekte von Schlafstörungen sowie die Müdigkeit beim Aufwachen aufzuzeichnen. Das abendliche Tagebuch sollte kurz vor dem Schlafengehen der Testperson ausgefüllt werden, um den Schweregrad des Pruritus und des Kratzens sowie die Müdigkeit während des Tages aufzuzeichnen. Ein formelles Training zum Umgang mit dem eDiary war während Studienvisite 1 vorgesehen.

Mit dem Albireo PRO (Albireo Patient-Reported Outcome) existiert eine selbstberichtete Version und mit dem Albireo ObsRO (Albireo Observer-Reported Outcome) eine fremdberichtete Version des Patiententagebuchs. Bei Testpersonen unter 8 Jahren war ausschließlich eine Fremdbewertung (Albireo ObsRO) vorgesehen. Im Alter von 8 bis 18 Jahren sollten sowohl die PRO- als auch die ObsRO-Version beantwortet werden. Zwischen 8 und 12 Jahren wird der Albireo PRO von Kind und Betreuungsperson gemeinsam ausgefüllt. Dabei soll die betreuende Person die Fragen vorlesen und die Antwort des Kindes eingeben. Hierfür wurde ein Leitfaden mit standardisierten Erklärungen zur Verfügung gestellt, falls die Testperson verwirrt war oder Erklärungen benötigte.

Der Albireo PRO besteht aus den folgenden 7 Fragen:

Items am Morgen

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?

Items am Abend

6. Wie schlimm war dein schlimmster Juckreiz, seit du heute Morgen aufgewacht bist?
7. Wie müde warst du, seit du heute Morgen aufgewacht bist?

Beantwortet werden die Fragen auf einer 5-Punkte-Likert-Skala, die durch Zahlen (0–4), eine verbale Beurteilung, Smileys sowie farbliche Abstufung gekennzeichnet ist. Ausgenommen Frage 5, welche „ja“ oder „nein“ als Antwortoptionen hatte. Höhere Werte implizieren ein höheres Maß an Belastung.

Der Albireo ObsRO besteht aus den folgenden 9 Fragen:

Items am Morgen

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 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 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?

Items am Abend:

8. Wie schlimm war das schlimmste Kratzen Ihres Kindes seit dem Aufwachen heute Morgen?
9. Wie müde schien Ihr Kind heute zu sein?

Für den Albireo ObsRO wurden 3 unterschiedliche Antwortformate verwendet. Frage 1 und die Fragen am Abend wurden auf einer 5-Punkte-Likert-Skala beantwortet, die durch Zahlen (0–4), eine verbale Beurteilung, Smileys sowie farbliche Abstufung gekennzeichnet ist. Binäre Antworten („ja“ und „nein“) waren für die Fragen 2, 3, 4, 5 und 7 des morgendlichen Tagebuchs vorgesehen und Zählraten (0–99) für die Frage 6 nach der Häufigkeit des Erwachens.

Die fremdbewertete Version des elektronischen Tagebuchs (Albireo ObsRO) wird für Testpersonen jeglichen Alters und im Regelfall durch die Eltern ausgefüllt. Wenn möglich sollen die Items immer durch dieselbe betreuende Person beantwortet werden. Falls eine andere betreuende Person mit der Beantwortung des Albireo ObsRO während der Studienperiode beginnt, ist ein Training im Vorfeld vorgesehen.

In den Studienunterlagen sind unterschiedliche Auswertungsstrategien für das eDiary beschrieben. Für die Items zum Pruritus (schlimmster Juckreiz im Albireo PRO (Fragen 1 und 6) bzw. schlimmstes Kratzverhalten im Albireo ObsRO (Fragen 1 und 9)) wurde für jede Erfassung am Morgen und am Abend bestimmt, ob es sich um eine positive Pruritus-Bewertung handelt. Diese war definiert als ein Pruritus-Wert ≤ 1 oder mindestens ein Rückgang um 1 Punkt im Vergleich zum 14-tägigen Baseline-Durchschnittswert (am Morgen und/oder am Abend) im Albireo PRO bzw. Albireo ObsRO. Für ausgewählte Analysen wird der Durchschnittswert auf ganze Zahlen gerundet.

Für die Auswertung des täglichen Kratzverhaltens wird ein Mittelwert aus den morgendlichen und abendlichen Pruritus-Items des Albireo ObsRO gebildet. Der tägliche Wert gilt als fehlend, wenn kein Wert am Morgen und am Abend vorliegt. Wöchentliche Werte für das Kratzverhalten werden wiederum über das Mittel der täglichen Werte gebildet, falls Daten für mindestens 4 Tage vorliegen. Die 14 aufeinanderfolgenden Tage vor Randomisierung (PEDFIC1) bzw. Erhalt der ersten Studienmedikation (PEDFIC2) werden als Berechnungsgrundlage (Baseline-Wert) herangezogen.

Weitere Auswertungen berücksichtigen die Veränderung der Durchschnittswerte der Pruritus- und Schlaf-Items pro Woche oder pro Monat im Vergleich zum 14-tägigen Baseline-Durchschnitt.

Folgende Operationalisierungen waren gemäß Studienprotokoll geplant:

- Als sekundärer Endpunkt (EU und RoW) und primärer Endpunkt (USA) war der Anteil positiver Pruritus-Bewertungen pro Person innerhalb der gesamten 24-wöchigen (PEDFIC1) bzw. 72-wöchigen (PEDFIC2) Behandlungsphase angegeben. Eine positive Pruritus-Bewertung ist definiert als ein Pruritus-Wert ≤ 1 oder mindestens ein Rückgang um 1 Punkt im Vergleich zu Baseline im Albireo ObsRO. Sowohl die morgendlichen als auch die abendlichen Pruritus-Werte (Fragen 1 und 8) gehen in die Auswertung ein. Bei jeder Beurteilung wird der morgendliche Wert mit dem morgendlichen Wert zu Baseline und der abendliche Wert mit dem abendlichen Wert zu Baseline verglichen. Referenzwert ist der durchschnittliche morgendliche bzw. abendliche Pruritus-Wert der 14 Tage vor Randomisierung (PEDFIC1) bzw. Studieneinschluss (PEDFIC2), auf ganze Zahlen gerundet. Eine Sensitivitätsanalyse anhand nicht gerundeter Mittelwerte war ebenfalls geplant.
- Anteil der positiven Pruritus-Bewertungen auf Patientenebene:
 - In den Wochen 0–4, 0–8, 0–12, 0–18 oder zu jedem 4-Wochen-Intervall über den 24-wöchigen Behandlungszeitraum analysiert (PEDFIC1).
 - In den Wochen 0–4, 0–12, 0–24, 0–36, 0–46, 0–48, 0–60 und 0–70 entsprechen oder der Anteil der positiven Pruritus-Bewertungen in jedem 4-wöchigen Intervall zwischen Visite 1 und Visite 5, dann bei jeder Visite zwischen Visite 5 und Visite 12 (PEDFIC2).
 - Zusätzlich erfolgt eine separate Auswertung für den Anteil der positiven Pruritus-Bewertungen auf Patientenebene separat für die Bewertung am Morgen und die Bewertung am Abend (beide Studien).
- Anteil der Responder für den Pruritus-Score (basierend auf Albireo ObsRO) zu Woche 12 und 24. Ein Responder ist definiert als eine Testperson, die eine Reduktion um ≥ 1 Punkt erreicht (PEDFIC1).
- Veränderung der Schlafparameter im Behandlungszeitraum (basierend auf Albireo PRO/ObsRO) zu jedem 4-Wochen-Intervall und über die 24-wöchige Behandlungsperiode (PEDFIC1) bzw. in jedem 4-wöchigen Intervall zwischen Visite 1 und Visite 5 und zu Woche 24, 48 und 72 (PEDFIC2).
- Anteil positiver Pruritus-Bewertungen pro Person innerhalb der gesamten 24-wöchigen (PEDFIC1) bzw. 72-wöchigen (PEDFIC2) Behandlungsphase angegeben im PRO-Instrument (ausschließlich Testpersonen ≥ 8 Jahre).
- Anzahl der Testpersonen, die während des 24-wöchigen Behandlungszeitraums in mehr als 50 % der Fälle eine positive Bewertung des Juckreizes erreichen (PEDFIC1).
- Veränderung des Pruritus (mittels Albireo ObsRO) gegenüber Baseline zu jedem 4-Wochen-Intervall des Behandlungszeitraums.
- Veränderung folgender Parameter gegenüber Baseline zu jedem 4-Wochen-Intervall über den 24-wöchigen Behandlungszeitraum (PEDFIC1) bzw. in jedem 4-wöchigen Intervall zwischen Visite 1 und Visite 5 und zu jeder Visite zwischen Woche 24 und 72 (PEDFIC2):
 - Abendlicher Kratz- und Pruritus-Schweregrad mittels Albireo PRO/ObsRO.
 - Morgendlicher Kratz- und Pruritus-Schweregrad mittels Albireo PRO/ObsRO.
 - Zusammengefasster Pruritus-Wert bestehend aus der Fremdbewertung bei Personen < 8 Jahre und der Selbstbewertung bei Personen ≥ 8 Jahre (Albireo PRO/ObsRO).
 - Veränderung der weiteren selbst- und betreuerberichteten Schlafparameter (Albireo PRO/ObsRO) von Baseline zu jedem 4-Wochen-Intervall.

Erhebungszeitpunkte

- Studie PEDFIC1: Täglich am Morgen und am Abend über den gesamten Studienzeitraum, inklusive der Screening-Periode.
- Studie PEDFIC2: Täglich bis Woche 24; ab Woche 24 sollte das Tagebuch jeweils 21 Tage vor jeder Studienvsiste eingesetzt werden, bis zu Follow-up-Visite 12.

Bewertung

Die Operationalisierung ist größtenteils nachvollziehbar. Für die Wahl der Länge der Baseline-Periode liegt keine Begründung vor. Der Einsatz eines Patiententagebuchs zur Erfassung der tagesaktuellen Symptomatik wird als adäquat angesehen, da auch temporäre Episoden schwererer Symptomatik erfasst werden können und in die Auswertung eingehen.

Patientenrelevanz

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

Insbesondere Pruritus ist ein sehr belastendes Symptom beim Krankheitsbild PFIC, das Patientinnen und Patienten unter anderem dazu veranlasst, sich einer chirurgischen Gallendiversion oder Lebertransplantationen zu unterziehen [18,23]. Die patientenberichtete Erfassung des Pruritus wird als patientenrelevant erachtet. Für Kinder unter 8 Jahren war keine Selbstbewertung der Symptome vorgesehen, obwohl eine Hilfestellung der betreuenden Person möglich war. Denkbar ist, dass auch jüngere Kinder ab Schulalter valide Einschätzungen ihrer Symptomatik geben können. Der pU beschreibt dagegen, dass die Altersgrenze von 8 Jahren für eine Selbstbewertung aus kognitiven Tests und Interviews im Zuge der Entwicklung des Patiententagebuchs resultiert. Eine Selbstbewertung ist einer Fremdbewertung prinzipiell vorzuziehen. Eine durch Eltern/Betreuungsperson berichtete Bewertung des äußerlich sichtbaren Kratzens kann für jüngere oder kognitiv beeinträchtigte Kinder, die nicht in der Lage sind, den Fragebogen selbst auszufüllen, als patientenrelevant erachtet werden. In den vorliegenden Studien PEDFIC1 und PEDFIC2 handelt es sich mehrheitlich um sehr junge Testpersonen unter 6 Jahren, sodass die Fremdbewertung im Albireo ObsRO durch die betreuende Person aus Konsistenzgründen für die gesamte Studienpopulation berücksichtigt wird. Zusätzlich werden die Ergebnisse des Albireo PRO bei den Testpersonen ≥ 8 Jahren herangezogen. Pruritus kann zu Ein- und Durchschlafstörungen führen [11]. Allerdings ist die Patientenrelevanz von Müdigkeit allein bzw. dem Schlafverhalten der Testpersonen (Aufwachen oder Einnahme von Schlafmedikationen) unklar. Mit den Items des eDiarys werden die Auswirkungen von Schlafmangel und Müdigkeit auf alltägliche Aktivitäten oder das Verhalten von Testpersonen nicht erfasst. Insofern kann die aus einer Tagesmüdigkeit resultierende Belastung der Patientinnen und Patienten nicht bewertet werden.

Validität

Die Entwicklung des Albireo PRO/ObsRO erfolgte vom pU selbst auf Basis einer Literaturrecherche und Interviews mit „Key opinion leaders“, pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit cholestatischer Lebererkrankung und deren Betreuungspersonen. Inhaltsvalidität kann durch diese Vorgehensweise erreicht werden. Die Validität und Test-Retest-Reliabilität sollten innerhalb der Studie PEDFIC1 untersucht werden. Zu detaillierten Informationen zu Entwicklung und Validierung des Fragebogens wird auf das „Pruritus COA Dossier“ und das „Sleep Disturbance COA Dossier“ verwie-

sen, welche vom pU jedoch nicht mit dem Nutzendossier eingereicht wurden. Es liegen daher nur wenig Informationen zur Validierung des Albireo ObsRO in Form eines Konferenzabstrakts vor [19]. Ein generelles Problem der Validierungsstrategie ist, dass vom pU ein eDiary zur Messung des Juckreizes und daraus resultierender Schlafprobleme als Gesamtkonstrukt für die Symptomatik der Erkrankung entwickelt wurde, die beschriebenen Verfahren zur Validierung sich aber ausschließlich auf die Skala zur Messung des Kratzens beziehen. Die Test-Retest-Reliabilität dieser Skala wurde zwischen zwei aufeinanderfolgenden Wochen (Woche 1 vs. Woche 2) der Baseline-Periode gemessen. Es wurde eine gute Test-Retest-Reliabilität erreicht, jedoch bezieht sich diese auf die innerhalb einer Woche gemessenen Werte und nicht auf Einzelwerte, die beispielsweise für die Bewertung des sekundären (EU oder RoW) bzw. primären Endpunkts (US) herangezogen wurden. Konstruktvalidität wurde anhand von Korrelationen bzw. „Known Groups“ basierend auf Patient Global Impression of Severity (PGIS), Caregiver Global Impression of Severity (CaGIS) bzw. Clinician Global Impression of Severity (CGIS) untersucht.

Weiterhin wurde Änderungssensitivität gezeigt und eine klinische Relevanzschwelle innerhalb der Studie PEDFIC1 abgeleitet. Dazu erfolgte eine verblindete Analyse der eDiary-Daten des Albireo PRO und ObsRO, nachdem mindestens 50 % der geplanten Stichprobe den Nachbeobachtungszeitraum von Woche 24 abgeschlossen hatten. Die Analyse wurde von einer unabhängigen Forschergruppe über alle Behandlungsgruppen hinweg durchgeführt. Mittels anker- und verteilungsbasierter Methoden und unter Einbezug vom globalen Eindruck der Symptomveränderung sollte die Veränderung von Baseline bis Woche 24 im Albireo PRO/ObsRO evaluiert werden. Als Schwellenwert wurde eine Verbesserung um 1 Punkt als klinisch relevante Veränderung aus den Untersuchungen abgeleitet. Die Ermittlung einer klinischen Relevanzschwelle innerhalb der Studie für die Nutzenbewertung wird kritisch gesehen. Die durchgeführte Verblindung kann eine ergebnisgesteuerte Festlegung der klinischen Relevanzschwelle minimieren. Die mathematische Abhängigkeit der Daten zur Ermittlung der klinischen Relevanzschwelle und der Nutzenbewertung bleibt aber weiterhin vorhanden und führt zu Limitationen, welche die Validität der so ermittelten klinischen Relevanzschwelle in Frage stellen. Weiterhin liegen keine Angaben dazu vor, wie groß der Stichprobenumfang für die Ermittlung war. Aufgrund der eindimensionalen, einfachen Skala ist die ermittelte Responseschwelle von 1 Punkt klinisch nachvollziehbar. Die Analysen basierend auf der Verbesserung um mindestens 1 Punkt auf der 5-stufigen Skala wird für die Nutzenbewertung herangezogen. Angaben zu Validität und Reliabilität der Skalen des Albireo PRO zu Juckreiz, Schlaf bzw. der Müdigkeit wurden nicht vorgelegt. Da es sich um einfache Skalen zur Symptombeurteilung handelt, werden sie dennoch für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Die Daten des Albireo PRO/ObsRO sind dennoch mit Unsicherheit behaftet, da die Ergebnisse der Studie PEDFIC1 gleichzeitig zur Entwicklung und Validierung des Instruments herangezogen wurden.

Es wurde eine Vielzahl an Auswertungen durchgeführt, die sich fast ausschließlich auf einzelne Items des Patiententagebuchs beziehen. Eine Item-übergreifende Auswertung über einen Gesamtwert ist nicht vorgesehen. Für die Items zu Schlafproblemen liegen lediglich Auswertungen in 4-wöchigen Intervallen im Vergleich zu Baseline vor (Albireo PRO/ObsRO). Da keine Analysen unter Einbezug der gesamten Behandlungsdauer identifiziert werden konnten und Items zu Schlafproblemen von unklarer Relevanz sind, werden sie in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Die Auswertung der Items zum Pruritus erfolgt zum einen über eine Einstufung einzelner Bewertungen als „positive Pruritus-Bewertung“, wobei fehlende Werte als „negative Pruritus-Bewertungen“ in die Auswertungen eingehen. Zum anderen werden Durchschnittswerte für den wöchentlichen/monatlichen Pruritus-Schweregrad gebildet und die Veränderung im Vergleich zum 14-tägigen Baseline-Durchschnitt analysiert. Auf Anfrage der EMA erfolgte zusätzlich eine Responder-Analyse für die Anzahl

der Testpersonen, die während des 24-wöchigen Behandlungszeitraums in mehr als 50% der Fälle eine positive Bewertung des Juckreizes erreichen. Für den Schwellenwert konnte keine Begründung identifiziert werden. Eine Verbesserung des Pruritus in einer Größenordnung von mindestens 50 % der Bewertungen wird jedoch als relevant erachtet; zudem wurde der Schwellenwert durch die EMA vorgeschlagen [15].

Da keine Informationen zur Anzahl der fehlenden Werte bzw. Eintragungen im Tagebuch vorliegen, werden die Auswertungen über Durchschnittswerte nicht berücksichtigt. Somit werden folgende Auswertungen für den Albireo PRO/ObsRO für die Krankheitssymptomatik Pruritus herangezogen:

- Anteil positiver Pruritus-Bewertungen pro Person innerhalb der 24-wöchigen Behandlungsphase (morgendliche und abendliche Werte); zusätzlich wird eine Auswertung mit nicht-gerundeten Baseline-Werten berücksichtigt.
- Anzahl der Testpersonen, die während des 24-wöchigen Behandlungszeitraums in mehr als 50 % der Fälle eine positive Bewertung des Juckreizes erreichen (nur PEDFIC1).

Globaler Eindruck der Symptomveränderung und -schwere

Der Endpunkt „Globaler Eindruck der Symptomveränderung und -schwere“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Symptome „Juckreiz bzw. Kratzen“ und „Schlaf“ wurden zusätzlich zum eDiary mit dem „Globalen Eindruck der Veränderung“ (Global Impression of Change (GIC)) und dem „Globalen Eindruck der Symptome“ (GIS) erhoben. Dabei handelt es sich jeweils um 12 Einzelitems, die entweder von allen Testpersonen ≥ 8 Jahre (PGIC/PGIS), den betreuenden Personen (CaGIC/CaGIS) oder dem Prüfpersonal (CGIC/CGIS) beantwortet wurde.

Mit dem GIC wird die Veränderung folgender Items seit Behandlungsbeginn erfasst:

- Jucken (durch Testperson)
- Kratzen (durch betreuende und behandelnde Person)
- Schlaf (durch Testperson, betreuende und behandelnde Person)

Mit der GIS wird die Schwere folgender Symptomatik in der vergangenen Woche erfasst:

- Jucken (durch Testperson)
- Kratzen (durch betreuende und behandelnde Person)
- Schlaf (durch Testperson, betreuende und behandelnde Person)

Veränderungsfragen wurden auf einer Likert-Skala mit 7 Punkten von 1 (= sehr viel besser) bis 7 (= sehr viel schlechter) beantwortet. Die Fragen zur Symptomschwere in der vergangenen Woche waren auf einer Likert-Skala mit 5 Punkten zu beantworten von 1 (= keine) bis 5 (= sehr schlecht / sehr schwerwiegend). Höhere Werte implizieren eine schlechtere Symptomatik.

Die Auswertung war gemäß Studienunterlagen für beide Studien ausschließlich deskriptiv zu den Erhebungszeitpunkten für die Veränderungsmessung geplant. Für das Nutzendossier wertet der pU die Items der Studie PEDFIC1 post hoc mittels Responder-Analysen zu jedem Erhebungszeitpunkt aus. Im Fall der GIS gelten solche Testpersonen als Responder, die keine (1), wenige/milde (2) oder moderate (3) schlaf- oder juckreizbezogenen Probleme in der letzten Woche angaben. Bei der Veränderung seit Baseline (GIC) wurden Testpersonen als Responder gewertet, die „sehr viel besser“ (1), „viel besser“ (2), „etwas besser“ (3) oder „keine Veränderung“ (4) angaben.

Erhebungszeitpunkte:

- Studie PEDFIC1: Zu Baseline (nur Symptomschwere – GIS), Visite 4, 6 und 9 (Behandlungsende).
- Studie PEDFIC2: Zu Visite 1 (für Veränderungsmessung nur Kohorte 1), 2, 3, 5, 8 und 11 (Behandlungsende).

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

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

Die Einschätzung der Patientin / des Patienten zur Veränderung der Symptomschwere bzw. -veränderung wird als patientenrelevant bewertet. Pruritus zählt zu den häufigsten und belastenden Symptomen von PFIC und führt u. a. auch zu einer Beeinträchtigung der Schlafqualität [12,23].

In der vorliegenden Therapiesituation ist zusätzlich eine Bewertung der Symptomatik der Testperson durch die betreuende Person und das klinische Personal vorgesehen. Grundsätzlich wird die Selbsteinschätzung der betroffenen Person zu ihrem Krankheitszustand im Vergleich zu einer Fremdeinschätzung für die Nutzenbewertung bevorzugt. Aufgrund des mehrheitlich sehr jungen Alters der Testpersonen gestaltet sich die Erhebung in Form einer Selbsteinschätzung zumindest für einen Teil der Studienpopulation schwierig, sodass eine Einschätzung durch eine dritte Person im Rahmen der Nutzenbewertung als adäquat erachtet wird.

Fraglich erscheint dabei die gewählte Altersgrenze von 8 Jahren, ab der eine Selbsteinschätzung in den Studien PEDFIC1 und PEDFIC2 vorgesehen war. Eine valide Symptombewertung erscheint zumindest für Kinder im schulfähigen Alter möglich.

Validität

Mit dem globalen Eindruck der Symptomveränderung und -schwere wird das wichtige Symptom Pruritus und Probleme im Schlafverhalten der Patientinnen und Patienten bewertet. Die Erfassung des Endpunkts erscheint standardisiert und valide.

Informationen zur Validität der Skalen konnten weder aus den Unterlagen des pU noch mittels orientierender Literaturrecherche identifiziert werden, sodass eine abschließende Bewertung nicht getroffen werden kann.

Wie bereits beschrieben, wird eine Einschätzung durch eine dritte Person in der vorliegenden Situation im Rahmen der Nutzenbewertung als adäquat erachtet. Fremdbewertungen liegen sowohl durch die betreuende Person als auch das ärztliche Prüfpersonal vor. Da die betreuenden Personen vorrangig Eltern der Testpersonen sind, wird von einem engen Patienten-Betreuer-Verhältnis ausgegangen, das eine valide Fremdeinschätzung möglich macht. Dagegen erscheint fraglich, inwiefern ärztliches Prüfpersonal im Rahmen einer Fremdbewertung Symptomveränderungen bzw. -schwere valide erfassen kann, da Begegnungen lediglich im zeitlichen Abstand jeweils zu den Visiten stattfinden. Die Fremdbewertung der Symptomatik durch die betreuende Person wird als valider erachtet und in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Dabei wird jegliche Veränderung im Sinne einer Verbesserung der Symptomatik als relevant eingestuft.

Für beide Symptome „Schlaf“ und „Juckreiz“ existiert jeweils ein Item für die Abfrage der Symptom-schwere und ein Item für die Abfrage der Symptomveränderung im Vergleich zu Baseline. Die Auswertung zu Woche 24 geht im Item Symptomveränderung mit einer Erinnerungsperiode von 24 Wochen einher. Eine solch lange Erinnerungsperiode birgt die Gefahr eines Erinnerungsbias, weshalb Auswertungen zur Symptomschwere (Erhebung auch zu Baseline) präferiert werden.

Die Auswertung für das Nutzendossier erfolgt post hoc mittels Responder-Analysen. Im Fall der Items zur Symptomveränderung werden Testpersonen als Responder gewertet, die keine (1), wenige/milde (2) oder moderate (3) schlaf- oder juckreizbezogene Symptome zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt angaben. Ein Baseline-Bezug der Analyse liegt nicht vor. Weiterhin wird kritisch gesehen, dass auch Testpersonen mit einer moderaten Symptomatik als Responder gewertet werden. Somit besteht die Gefahr, dass Testpersonen mit keiner (1) oder wenig (2) Symptomatik zu Baseline sich zu Woche 24 auf moderat (3) verschlechtern und dennoch als Responder in die Analyse eingehen. Adäquat wäre eine Auswertung der Veränderung im Vergleich zur Baseline-Erhebung gewesen. Bei der Auswertung der Symptomveränderung gingen neben Testpersonen mit jeglicher Verbesserung auch solche mit der Angabe „keine Veränderung“ (4) als Responder in die Analyse ein. Da hierfür keine Rationale identifiziert werden konnte, ist die Einstufung kritisch zu sehen, sofern mit der Responder-Analyse Verbesserungen abgebildet werden sollen. In allen Responder-Analysen wird zudem nicht das Full Analysis Set als Analysepopulation gewählt, sondern alle Testpersonen mit einem Rücklauf (Item beantwortet) zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt. Vor dem Hintergrund von mindestens 30 % fehlender Werte zu Behandlungsende in jedem Behandlungsarm erscheint eine zusätzliche Berücksichtigung fehlender Werte als Non-Responder plausibel.

Insgesamt werden in der Nutzenbewertung ausschließlich die deskriptiven Ergebnisse der Items zu Symptomschwere als Fremdbewertung durch die betreuende Person berücksichtigt.

Chirurgische Eingriffe

Der Endpunkt „Chirurgische Eingriffe“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Unter chirurgischen Eingriffen waren in den Studien PEDFIC1 und PEDFIC2 die chirurgische Gallendiversion sowie Lebertransplantationen gefasst.

In Studie PEDFIC1 wird die Anzahl der Testpersonen mit einer Gallendiversion oder einer Lebertransplantation ausgewertet. Für Studie PEDFIC2 ist spezifiziert, dass beide Interventionen zusammen und getrennt zu Woche 24, 48 und 72 ausgewertet werden.

Erhebungszeitpunkte: Die Erhebung ist nicht beschrieben; falls eine Testperson Studie PEDFIC2 vor Woche 72 (Behandlungsende) abbricht, erfolgt ein telefonischer Kontakt alle 3 Monate nach der Follow-up-Visite zur Erfassung chirurgischer Eingriffe.

Bewertung

Die Erhebung der chirurgischen Eingriffe in den Studien PEDFIC1 und PEDFIC2 ist nicht beschrieben. Es wird davon ausgegangen, dass die Erfassung über Begleitmedikationen durchgeführt wird, diese wurden zu jeder Studienvsiste erhoben. Für Studie PEDFIC1 ist zudem unklar, ob Ereignisse nach Behandlungsende in die Analyse eingehen.

Patientenrelevanz

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

Vor diesem Hintergrund stellen chirurgische Gallendiversion und Lebertransplantation sehr belastende medizinische Eingriffe für die Patientinnen und Patienten dar, die in Betracht gezogen werden, wenn die medikamentöse Therapie ausgereizt ist. Insbesondere bei externen Gallendiversionen kann es zu Komplikationen wie Stomaprolaps oder Dehydrierung kommen [18]. Für viele PFIC-Betroffene mit einer fortgeschrittenen Lebererkrankung ist eine Lebertransplantation die einzig verbleibende Therapiealternative [14,23]. Damit stellen chirurgischen Eingriffe patientenrelevante Ereignisse dar.

Validität

Personen mit bereits erhaltener oder geplanter Lebertransplantation innerhalb von 6 Monaten nach Randomisierung sind von der Teilnahme beider Studien ausgeschlossen. In Folge eines Protokoll-Amendments war die Teilnahme von Personen mit einer Gallendivisionsoperation in der Behandlungshistorie dagegen möglich, was auf insgesamt 8 Testpersonen (13 %) der Studie PEDFIC1 und ebenfalls 8 Testpersonen (12 %) in Studie PEDFIC2 zutrifft. Es ist unklar, ob diese Testpersonen für eine erneute Gallendiversion in Frage kommen. In den Studienunterlagen konnten keine objektiven Kriterien identifiziert werden, unter welchen Voraussetzungen chirurgische Gallendiversion sowie Lebertransplantation indiziert sind. Es ist davon auszugehen, dass die Entscheidung für einen chirurgischen Eingriff durch das Prüfpersonal erfolgte. Da es sich bei Studie PEDFIC1 um eine randomisierte, verblindete Studie mit vielen Zentren und nur wenig Testpersonen je Zentrum handelt, ist nicht davon auszugehen, dass zentrums- oder länderspezifische Unterschiede einen relevanten Einfluss auf den Endpunkt haben. Der Endpunkt wird als valide erachtet und für die Nutzenbewertung herangezogen. Bei der Interpretation der Ergebnisse der einarmigen Studie PEDFIC2 sind die genannten Limitationen zu berücksichtigen.

Wachstumsdefizit

Der Endpunkt „Wachstumsdefizit“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Wachstum wurde in der Studie PEDFIC1 gemessen über die Parameter „Größe“ (für Alter) und „Gewicht“ (für Alter) mittels zertifizierter Gewichtsskala. Der BMI entspricht dem Gewicht in Kilogramm geteilt durch die Größe in Metern zum Quadrat. Veränderungen im Wachstum zu Woche 12 und 24 (PEDFIC1) bzw. Woche 24, 48 und 72 (PEDFIC2) im Vergleich zu Baseline werden unter Verwendung einer standardisierten Wachstumskurve bestimmt (z-Werte und Standardabweichung (SD) des 50. Perzentils).

Die Analyse der Wachstumsdaten basiert auf berechneten Werten unter Verwendung der Software oder Methoden des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) für Testpersonen im Alter von ≥ 2 Jahren und der World Health Organization (WHO) für Testpersonen im Alter von < 2 Jahren.

Erhebungszeitpunkte: Wachstumsparameter wurden in den Studien PEDFIC1 und PEDFIC2 als Teil der Vitalparameter zu jeder Visite im Studienzentrum erhoben.

Bewertung

Eine detailliertere Beschreibung der Referenzdaten und Berechnungsmethodik ist den Studienunterlagen nicht zu entnehmen. Auch eine Rationale für die Verwendung von zwei unterschiedlichen Standard-Wachstumsdatensätzen (WHO und CDC) ist nicht angegeben. Da das CDC selbst die Verwendung der WHO-Daten bei unter 2-Jährigen empfiehlt, erscheint die Operationalisierung nachvollziehbar [24].

Patientenrelevanz

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

Die anthropometrischen Parameter können insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen als patientenrelevante Morbiditätsparameter eingeschätzt werden. Im vorliegenden Anwendungsgebiet von PFIC werden Wachstumsstörungen häufig berichtet [12]. Die anthropometrischen Parameter „Größe“, „Gewicht“ und „BMI“ (jeweils z-Scores) werden somit als patientenrelevant erachtet.

Validität

Wachstumsparameter, welche für Alter und Geschlecht adjustiert werden, sind gegenüber absoluten Werten bevorzugt heranzuziehen. Die z-Scores spiegeln die Anzahl der Standardabweichungen eines jeden Wertes von den nach Alter und Geschlecht standardisierten normalen Durchschnittswerten wider. Für Testpersonen im Alter von < 2 Jahren werden die für Alter und Geschlecht standardisierten Wachstumsparameter (z-Scores) der WHO herangezogen, deren Berechnung auf Basis von 8.440 gesunden Kindern aus Brasilien, Ghana, Indien, Norwegen, dem Oman und den USA erfolgte [34]. Bei allen Testpersonen im Alter von ≥ 2 Jahren wurden als Vergleichsdaten die Methoden und Daten des CDC herangezogen [20]; die ermittelten z-Scores und Perzentile basieren auf einer Stichprobe gesunder Kinder aus den USA. Länderspezifische Referenzpopulationen wurden für die Studien PEDFIC1 und PEDFIC2 nicht berücksichtigt. Neben Größe und Gewicht analysiert der pU auch den BMI. Da sich der BMI als Index-Wert aus den Werten „Größe“ und „Gewicht“ zusammensetzt, werden primär die Werte separat betrachtet.

Leberwerte

Biochemische Leberparameter

Der Endpunkt „Biochemische Leberparameter“ wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund fehlender Validität als Surrogat für patientenrelevante Endpunkte.

Operationalisierung

Beschreibung

Folgende biochemischen Leberparameter wurden in der Studie PEDFIC1 erhoben und ausgewertet (in Studie PEDFIC2 war eine Auswertung lediglich zu Woche 72 geplant):

- Alanin-Aminotransferase (ALT)-Konzentration (Veränderung von Baseline zu Woche 4, 12 und 24).
- Aspartat-Aminotransferase (AST)- und GGT-Konzentration (Veränderung von Baseline zu Woche 4, 12 und 24).
- Gesamtbilirubin (Veränderung von Baseline zu Woche 4, 12 und 24).

Im SAP war eine statistische Auswertung der Veränderung der ALT-Konzentration und des Gesamtbilirubin vorgesehen. Für die AST- und GGT-Konzentration erfolgte die Analyse post hoc.

Erhebungszeitpunkte:

- Studie PEDFIC1: Zu allen Studienvisiten, ausgenommen Visite 2 der Screening-Periode und Visite 8 zu Woche 22.
- Studie PEDFIC2: Zu allen Studienvisiten, ausgenommen Screening-Visite 2 sowie Visite 4, 7 und 10.

Bewertung

Die Operationalisierung der biochemischen Laborparameter ist nachvollziehbar. Testpersonen mit Serum-ALT > 10 × ULN (Upper Limit of Normal) beim Screening oder Serum-ALT > 15 × ULN zu jeglichem Zeitpunkt während der letzten 6 Monate waren von den Studien ausgeschlossen.

Patientenrelevanz

Biochemische Leberparameter sind kein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt. Die Validität der Leberparameter als Surrogat patientenrelevanter Morbiditätsendpunkte wird weder vom pU hergeleitet noch durch entsprechende Literatur ausreichend gestützt. Die Patientenrelevanz wird aus diesem Grund als nicht gegeben gewertet.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

PELD-/MELD-Werte

Der Endpunkt „PELD-/MELD-Werte“ wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund fehlender Validität als Surrogat für patientenrelevante Endpunkte.

Operationalisierung

Beschreibung

PELD (Pediatric End-Stage Liver Disease) und MELD (Model for End-Stage Liver Disease) sind Werte die verwendet werden, um den relativen Schweregrad und die Überlebenschancen von Kindern abzuschätzen, die auf eine Lebertransplantation warten. Der PELD-Wert wird bei Kindern bis zu einem Alter von 12 Jahren berechnet, der MELD-Wert bei allen Kindern ab 13 Jahren.

Der PELD-Wert basiert auf den folgenden Erhebungen: Albumin, Bilirubin, INR (International Normalized Ratio), Wachstum (basierend auf Geschlecht, Größe und Gewicht) und Alter bei der Aufnahme in die Transplantationsliste. Diese Bewertung kann von negativen (z. B. -10) bis hin zu positiven Werten (z. B. 50) reichen. Der PELD-Wert wird anhand folgender Formel berechnet:

$$\text{PELD} = 4,80 \times \ln(\text{Gesamtbilirubin}) + 18,57 \times \ln(\text{INR}) - 6,87 \times \ln(\text{Albumin}) + 4,36$$

(Die Werte für Personen, die vor dem 1. Geburtstag für eine Lebertransplantation in Frage kommen, umfassen weiterhin den für das Alter [< 1 Jahr] zugewiesenen Wert, bis die Testperson das Alter von 24 Monaten erreicht hat + 6,67 (wenn die Person Wachstumsstörungen hat [≤ -2 SD])). Laborwerte unter 1,0 werden für die Berechnung des PELD-Werts auf 1,0 gesetzt.

Der MELD-Wert basiert auf den folgenden Labortestergebnissen: Serum-Kreatinin, Bilirubin, INR und Serum-Natrium und reicht von 6 (niedriger Krankheitsgrad) bis 40 (schwer krank). Die Berechnung wird anhand folgender Formel vorgenommen:

$$\text{MELD} = 9,57 \times \ln(\text{Kreatinin}) + 3,78 \times \ln(\text{Gesamtbilirubin}) + 11,2 \times \ln(\text{INR}) + 6,43$$

Laborwerte unter 1,0 werden auf 1,0 gesetzt und Serum-Kreatinin-Werte über 4,0 mg/dl (entsprechend 353,6 µmol/l) werden zur Berechnung des MELD-Werts auf 4,0 gesetzt.

Ausgewertet wird die Veränderung im kombinierten PELD-/MELD-Wert von Baseline zu Woche 24 in Studie PEDFIC1 bzw. zu Woche 72 in Studie PEDFIC2.

Erhebungszeitpunkte: Für die Erhebung der biochemischen Leberparameter siehe Endpunkt „Biochemische Leberparameter“. INR wurde in Studie PEDFIC1 zu Visite 2 (Screening), Visite 5, 6, 8 und 10 (Follow-up) erhoben; in Studie PEDFIC2 zu Screening-Visite 2, Visite 2, 3, 4, 6, 7, 9, 10 und 12 (Follow-up).

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts ist weitgehend nachvollziehbar. Gemäß Studienprotokoll wurde das INR, welches sowohl in die Berechnung des MELD- als auch des PELD-Werts eingeht, nicht zu den beiden Auswertungszeitpunkten Baseline und Behandlungsende (Visite 9) erhoben. Es ist unklar, welche Werte für das INR hier berücksichtigt wurden. Da sich die Skalenspannweite von MELD und PELD unterscheidet, ist unklar, inwiefern eine gemeinsame Auswertung möglich ist.

Patientenrelevanz

PELD und MELD stellen mathematische Instrumente zur Einschätzung des voraussichtlichen Mortalitätsrisikos von Kindern bis 12 Jahren (PELD) bzw. ab 13 Jahren (MELD) mit Erkrankungen der Leber dar. Die Instrumente wurden entwickelt, um Kinder, die sich auf einer Lebertransplantations-Warteliste befinden, zu priorisieren [22,33]. In die Berechnungen gehen fast ausschließlich Laborparameter ein. Laborparameter sind keine unmittelbar patientenrelevanten Endpunkte. Die Validität von MELD und PELD als Surrogat patientenrelevanter Morbiditätsendpunkte wird weder vom pU hergeleitet noch durch entsprechende Literatur ausreichend gestützt.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Leberfibrose anhand Leberparameter

Der Endpunkt „Leberfibrose anhand Leberparameter“ wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund fehlender Validität als Surrogat für patientenrelevante Endpunkte.

Operationalisierung

Beschreibung

Als Marker für Fibrose wurden in den Studien PEDFIC1 und PEDFIC2 der APRI (AST/Thrombozyten-Ratio Index) und der FIB-4 (Fibrosis-4) erhoben. Sofern in den Studienzentren verfügbar, sollte außerdem Fibroscan® durchgeführt werden.

Die Berechnung des APRI erfolgte über das Verhältnis von gemessenem AST [U/l] zum Referenzwert [U/l] dividiert durch die Thrombozyten-Anzahl [$10^9/l$] multipliziert mit 100. Der FIB-4 besteht aus den Messgrößen AST, ALT und Thrombozyten und wird wie folgt berechnet: $(\text{Alter} \times \text{AST [U/l]}) / (\text{Blutplättchen } [10^9/l] \times \sqrt{(\text{ALT [U/l]})})$. Ausgewertet wurde jeweils die Veränderung von Baseline zu Woche 24.

Bei Fibroscan® handelt es sich um einen spezialisierten Ultraschall der Leber zur Messung von Fibrose und Steatose, der gemäß dem Standardvorgehen des Studienzentrums durchgeführt wurde. Die Veränderung von Baseline zu Woche 24 (PEDFIC1) bzw. Woche 72 (PEDFIC2) sowie das Stadium der Vernarbung und der Grad der Steatose wird deskriptiv ausgewertet.

Erhebungszeitpunkte:

- Studie PEDFIC1: Zu allen Studienvisiten, ausgenommen Visite 8 zu Woche 22; ein Fibroscan sollte, falls verfügbar, zu Baseline (Visite 1) und Behandlungsende (Visite 9) durchgeführt werden.
- Studie PEDFIC2: Zu allen Studienvisiten, ausgenommen Screening-Visite 2 sowie Visite 4, 7 und 10; ein Fibroscan sollte, falls verfügbar, zu Visite 1 (Baseline), 5 und 8 sowie Behandlungsende (Visite 11) durchgeführt werden.

Bewertung

Die Operationalisierung der biochemischen Laborparameter ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der APRI ist ein nicht-invasiver Marker zur Entdeckung einer Leberfibrose, vor allem bei chronischer Hepatitis B und C. Beim Fibroscan handelt es sich um ein nicht-invasives Verfahren zur Bestimmung des Fibrose-Grads der Leber mittels Elastographie. Dabei sendet ein spezieller Schallkopf eine mechanische Impulswelle über die Thoraxwand in die Leber. Je fester bzw. fibrotischer das Gewebe, desto zügiger verbreitet sich die Stoßwelle. Die Resistenz wird in Kilopascal (kPa) ausgedrückt und in 5 Stufen von F0 (= keine Vernarbung) bis F4 (= Zirrhose oder fortgeschrittene Fibrose) zusammengefasst; mittels Messung des CAP (Controlled Attenuation Parameter) kann gleichzeitig eine Quantifizierung des Fettgehalts der Leber durchgeführt werden. Die Messung und Bewertung der Fibrose und Stenose (Leberstruktur) erfolgt ausschließlich mittels morphologischer bzw. bildgebender Verfahren und nur für einen Teil der Testpersonen. Die von den Testpersonen wahrgenommene Symptomatik bleibt dabei unberücksichtigt, weshalb sich keine direkten Auswirkungen auf die Testpersonen ableiten lassen. Die Messung der Fibrose und Stenose mittels Fibroscan wird aus diesem Grund als nicht patientenrelevant erachtet.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

2.3.3 Lebensqualität

PedsQL

Der Fragebogen „Pediatric Quality of Life Inventory“ (PedsQL) wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in den Studien PEDFIC1 und PEDFIC2 wurde der PedsQL in der Version 4.0 eingesetzt. Es handelt sich um ein multidimensionales Instrument zur Selbst- und Fremdeinschätzung für Kinder und Eltern zur Beurteilung der Lebensqualität bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen im Alter von 2 bis 25 Jahren [21]. Das Instrument besteht jeweils aus 23 Items aufgeteilt auf die folgenden 4 Domänen:

- Physische Funktion (8 Items)
- Emotionale Funktion (5 Items)
- Soziale Funktion und (5 Items)
- Schulische Funktion (5 Items)

In Abhängigkeit vom Alter der Testperson wurden unterschiedliche Versionen des PedsQL-Kernmoduls eingesetzt: Patienten- und Elternberichte für die Kernmodule 5- bis 7-Jährige, 8- bis 12-Jährige und 13- bis 18-Jährige sowie ein Kernmodul für Elternberichte für Kleinkinder (2–4 Jahre). Im Elternbericht für Kleinkinder besteht die Domäne „Schulische Funktion“ aus lediglich 3 Items, die nur beantwortet werden sollten, falls das Kind zur Schule geht oder in einer Kindertagesstätte ist. Die Beantwortung in den Studien PEDFIC1 und PEDFIC2 sollte im Fremdbericht durch die betreuende Person erfolgen sowie gegebenenfalls im Selbstbericht durch die Testperson.

Neben dem Kernmodul wurde auch das PedsQL Family Impact Module bei den betreuenden Personen eingesetzt, mit dem die Auswirkungen pädiatrischer chronischer Erkrankungen auf Eltern und Familie gemessen werden sollen. Es besteht aus 36 Items, die sich auf insgesamt 8 Domänen verteilen. Zur Auswertung wird ein Gesamtwert über den Mittelwert aller beantworteten Items gebildet. Zusätzlich ist jeweils ein Wert für gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Eltern (20 Items) und die Funktionalität der Familie (8 Items) vorgesehen.

Die Beantwortung der Items erfolgt auf einer Likert-Skala mit 4 Punkten von 1 (= nie; entspricht der besten Funktion) bis 4 (= immer; entspricht der schlechtesten Funktion). Eine Ausnahme ist das Kernmodul für den Selbstbericht der jungen Kinder (5–7 Jahre), in dem die Beantwortung auf einer Likert-Skala mit 3 Punkten von 0 (= überhaupt nicht) über 2 (= manchmal) bis 4 (= viel). Die Werte werden anschließend in eine Skala von 1 bis 100 invertiert. Skalenwerte werden nur berechnet, sofern mindestens 50 % der zugehörigen Items beantwortet wurden. Höhere Werte deuten auf eine höhere Lebensqualität hin. Die Bezugsperiode der Items beträgt in den vorliegenden Versionen ein Monat.

Gemäß SAP sollte die Veränderung von Baseline zu Woche 24 im PedsQL-Gesamtwert sowie im Gesamtwert und den Domänenwerten des PedsQL Family Impact Module mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) analysiert werden. Die Auswertungen erfolgten getrennt für die Selbstbewertungen und die Fremdbewertungen durch die betreuenden Personen und nur für jene Testpersonen ≥ 5 Jahre. Im Studienbericht wurden darüber hinaus Auswertungen der Fremdbewertung von Testpersonen jeglichen Alters präsentiert. In Studie PEDFIC2 war eine rein deskriptive Darstellung der Veränderung gegenüber Baseline zu jedem Erhebungszeitpunkt geplant.

Erhebungszeitpunkte:

- Studie PEDFIC1: Zu Baseline und Visite 9 (Behandlungsende).
- Studie PEDFIC2: Zu Baseline, Visite 5 (Woche 24), 8 (Woche 48) und 12 (Behandlungsende).

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts ist weitgehend nachvollziehbar. Nicht beschrieben ist, welcher Stichtag in den Studien für die Bestimmung der Alterskategorie und damit welche Version des Kernmoduls gewählt wurde und wie mit Testpersonen umgegangen wurde, die im Laufe der Studien in eine höhere Alterskategorie übergehen. Unklar ist weiterhin, warum Auswertungen primär nur für Testpersonen im Alter von mindestens 5 Jahren vorgesehen waren. Für Kinder unter 5 Jahren liegen offensichtlich keine Daten zur Lebensqualität als Selbstbericht vor, genau wie für Kinder unter 2 Jahren als Fremdbericht.

In den Unterlagen zum PedsQL ist eine Fremdbewertung explizit durch ein Elternteil vorgesehen. Innerhalb der Studien PEDFIC1 und PEDFIC2 erfolgt die Fremdbewertung durch die betreuende Person der Testperson. Inwiefern es sich dabei immer um ein Elternteil handelt ist unklar.

Patientenrelevanz

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

Die patientenberichtete Erfassung der Lebensqualität mittels PedsQL-Kernmodul wird als patientenrelevant erachtet. Eine durch die Eltern berichtete Lebensqualität mittels PedsQL kann für eine bestimmte Patientenpopulation – z. B. jüngere oder kognitiv beeinträchtigte Kinder, die nicht in der Lage sind, den Fragebogen selbst auszufüllen – als patientenrelevant erachtet werden. Dies trifft in den vorliegenden Studien PEDFIC1 und PEDFIC2 nur auf junge Kinder unter 5 Jahren zu, da kognitive Beeinträchtigungen nicht charakteristisch für die Erkrankung PFIC sind [12].

Mit dem Family Impact Module des PedsQL wird nicht die Lebensqualität der Testperson erfasst, sondern die Auswirkung der Lebensqualität auf die Familie aus Sicht des Elternteils. Die Ergebnisse werden dem entsprechend als nicht direkt patientenrelevant eingestuft und nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Validität

Der PedsQL ist ein etabliertes und standardisiertes Instrument mit einem modularen Konzept zur Erfassung der Lebensqualität bei pädiatrischen Populationen mit chronischen Erkrankungen [30]. Das Instrument wurde an einer Population US-amerikanischer Kinder entwickelt und untersucht. Es bietet die Möglichkeit der Fremdbewertung durch Eltern für 2- bis 18-jährige Kinder und Jugendliche sowie die Möglichkeit der Selbstbewertung für Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene von 5 bis 25 Jahren. In den vorliegenden Studien PEDFIC1 und PEDFIC2 wurden selbstbewertete Fragebögen für Kinder im Alter von 5 bis 18 Jahren eingesetzt sowie durch betreuende Personen fremdbewertete Fragebögen von Kindern im Alter von 2 bis 18 Jahren. Vorliegende Untersuchungen zum PedsQL (Version 4.0) verweisen auf eine gute Reliabilität und Validität des Instruments [27,29,31]. Die interne Konsistenz wurde an einer umfangreichen Stichprobe mit ca. 8.800 gesunden und ca. 850 chronisch kranken Kindern untersucht. Die Test-Retest-Reliabilität bei Kindern (7–12 Jahre) wird mit 0,86 angegeben. Die interne Validität wurde an einer Stichprobe mit ca. 5.500 Kindern (ca. 570 davon chronisch krank) untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass Kinder mit chronischen Erkrankungen konsistent eine niedrigere Lebensqualität berichten als gesunde Kinder.

Zur Änderungssensitivität liegen Untersuchungen bei Personen mit orthopädischen [28], rheumatischen [31] sowie neurologischen Erkrankungen (chronischer Kopfschmerz) [13] vor. Es zeigten sich bei Nachbeobachtungszeiten zwischen 70 Tagen und 7 Monaten bei Personen mit interventioneller Therapie statistisch signifikante Veränderungen des PedsQL-Gesamtwerts. In zwei Studien wurde die Effektstärke der Veränderung berechnet, welche mit 0,63–0,71 [31] bzw. 0,72–1,00 [28] als moderat bis hoch zu bewerten ist. Analysen mit einer 15%igen Responseschwelle der Skalenspannweite zur Abschätzung der Relevanz der Effekte wurden nicht durchgeführt.

Zusammenfassend werden die Kernmodule des PedsQL als geeignet zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bewertet. In der Nutzenbewertung werden lediglich die a priori geplanten Vergleiche des Gesamtwerts berücksichtigt.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Unerwünschte Ereignisse (UE) sind in den Studien PEDFIC1 und PEDFIC2 definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einer Testperson, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation besteht. Ein UE kann jedes klinisch signifikante ungünstige und nicht absehbare Zeichen, jedes Symptom oder jede Erkrankung sein, das/die vom Einschluss in die Studie bis zur Beendigung der Studie bei einer Testperson auftrat. Klinisch signifikant bedeutet in diesem Zusammenhang jeglicher abnormale Befund, der zu weiteren klinischen Untersuchungen, Behandlungen oder die Diagnose einer neuen Erkrankung führt. Patientenberichtete Ereignisse und Laborwerte, Vitalparameter und körperliche Untersuchungen können als klinisch signifikant eingeschätzt werden, falls eine Verschlechterung im Vergleich zu Baseline besteht. Die Kodierung erfolgte anhand des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 23.0, unter Verwendung der Systemorganklassen und Preferred Terms.

Falls eine klinisch signifikante Verschlechterung eines Laborwerts/Vitalparameters oder einer Routineuntersuchung eintritt, die mit einer klinischen Diagnose assoziiert ist, wird die klinische Diagnose als UE berichtet und die assoziierten Symptome lediglich als zusätzliche Information berücksichtigt; außer die Symptome oder Anzeichen sind schwerer ausgeprägt als es die Diagnose erwarten lässt.

Für die Auswertung werden alle TEAE (Treatment-Emergent Adverse Event) berücksichtigt, definiert als UE, die ab dem Tag der Einnahme der ersten Dosis Studienmedikation erstmalig auftraten, oder als bereits bestehende UE, die sich nach erstmaliger Einnahme der Dosismedikation verschlechterten. UE bei Testpersonen der Kohorte 1 aus Studie PEDFIC2, die bereits in Studie PEDFIC1 auftraten, wurden nicht als TEAE gewertet; außer im Fall einer Verschlimmerung nach Einnahme der ersten Studienmedikation in Studie PEDFIC2.

Es liegen folgende Operationalisierungen vor:

- Schwere UE: Die Beurteilung des Schweregrads von UE basiert auf der Intensität des Ereignisses im Vergleich zum Erwartungswert und erfolgt durch das Prüfpersonal auf Basis folgender Definitionen:
 - Mild (wahrnehmbare Anzeichen oder Symptomen, aber leicht verträglich)
 - Moderat (Unwohlsein, ausreichend, um normale Aktivitäten zu stören)
 - Schwer (handlungsunfähig; Unfähigkeit, normale Aktivitäten auszuführen); UE unbestimmten Schweregrads werden als „schwer“ gewertet.
- Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wurden für beide Studien UE definiert, die
 - zum Tode führten,
 - direkt lebensgefährdend waren,
 - zu einer anhaltenden oder schwerwiegenden Behinderung/Beeinträchtigung führten,
 - zur Hospitalisierung bzw. Verlängerung einer Hospitalisierung führten,
 - zu einer kongenitalen Anomalie / angeborenen Fehlbildung führten oder
 - als medizinisch bedeutsam durch das ärztliche Prüfpersonal angesehen wurden (diese beeinträchtigen die Testperson signifikant, stellen eine signifikante Gefährdung dar oder erfordern medizinische/operative Interventionen, um eines der gelisteten SUE zu verhindern; Beispiele

können sein: Intensive Behandlung in der Notaufnahme oder zu Hause aufgrund eines allergischen Bronchospasmus; Blutdyskrasie oder Anfälle, die nicht zu einer Hospitalisierung führten; Entwicklung einer Medikamentenabhängigkeit und Medikamentenmissbrauch).

- UE, die zum Therapieabbruch führen
- UE von besonderem Interesse:
 - UE eines Mangels an fettlöslichen Vitaminen, die refraktär auf klinisch empfohlene Vitamin-supplementierung sind.
 - UE klinisch signifikanter Diarrhö beim Zutreffen eines der folgenden Kriterien:
 - Durchfall ≥ 21 Tage, ohne dass auf Basis der Prüfung anderer gleichzeitiger UE eine andere Ätiologie vorliegt (z. B. virale Infektionen).
 - Vom Prüfpersonal als schwer eingestuft oder als SUE aufgrund der Notwendigkeit einer Hospitalisierung oder als ein wichtiges medizinisches Ereignis berichtet.
 - Durchfall mit gleichzeitiger Dehydratation, die eine Behandlung mit oraler oder intravenöser Rehydratation und/oder andere Behandlungsmaßnahmen erforderlich macht.
 - Jegliche UE des SMQ (Standard MedDRA Query) „Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – Nur schwere Ereignisse“.
- Im SAP sind darüber hinaus folgende leberbezogene UE definiert (zur Prüfung der Ätiologie der Ereignisse, siehe Anhang):
 - Jegliche Leber-bezogene UE (Ereignisse mit PFIC-Bezug gemäß Prüfpersonal).
 - Jegliche vermutete UE arzneimittelinduzierter Leberschäden (beurteilt durch Data Safety Monitoring Board (DSMB)).
 - Jegliche UE einer Leberdekomensation.

In Studie PEDFIC1 erfolgte die Analyse der UE auf Basis der Sicherheitspopulation, in Studie PEDFIC2 auf Basis des FAS.

Erhebungszeitpunkte: Kontinuierlich in beiden Studien ab Studieneinschluss bis zum Follow-up.

In Studie PEDFIC2 erfolgten zusätzlich zu den Studienvisiten telefonische Kontakte zu Woche 8, 18, 30, 42, 54 und 66 zur Erhebung von UE; als TEAE werden alle ab Behandlungsbeginn auftretenden UE gewertet.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

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

Die Patientenrelevanz von Laborparametern ist unklar.

Validität

Insgesamt wird die Erfassung der UE als valide erachtet. In Bezug auf die Schweregradeinteilung der UE wurden lediglich Definitionen für die Terme „mild“, „moderat“ und „schwer“ festgelegt. Eine standardisierte Erfassung, wie z. B. über die Schweregradeinteilung nach CTCAE (Common Terminology Criteria of Adverse Events), liegt somit nicht vor. UE unbestimmten Schweregrads werden als „schwer“ gewertet.

Erkrankungsbezogene Ereignisse sowie Ereignisse der Grunderkrankung wurden bei der Erhebung der UE nicht berücksichtigt bzw., abgesehen von einigen UE von besonderem Interesse, nicht aus der Auswertung ausgeschlossen.

2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studien PEDFIC1 und PEDFIC2 befindet sich in Tabelle 9 und Tabelle 10.

Tabelle 9: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in Studie PEDFIC1

| Studienphase Studienvisite (Tag) ¹⁾ | Screening- periode | | Randomi- sierung | Behandlungsperiode | | | | | | | Follow- up |
|--|------------------------------|-----------------|---------------------|--------------------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|--------------------------|---------------------------|
| | 1 ²⁾ | 2 ³⁾ | 3 (0) | Tel. (14) | 4 (28) | 5 (56) | 6 (84) | 7 (126) | 8 (154) | 9 ⁴⁾ (168) | 10 ⁵⁾ (196) |
| Todesfälle ⁶⁾ | kontinuierlich | | | | | | | | | | |
| Albireo PRO/ObsRO | täglich | | | | | | | | | | |
| PGI/CGI | | | x ⁷⁾ | | x | | x | | | x | |
| Chirurgische Eingriffe ⁸⁾ | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x |
| Wachstum | x | x | x | | x | x | x | x | x | x | x |
| PedsQL | | | x | | | | | | | x | |
| Unerwünschte Ereignisse | kontinuierlich ⁹⁾ | | | | | | | | | | |

¹⁾ Weitere außerplanmäßige Visiten sind möglich z. B. aufgrund von UE oder der Erfüllung von Sicherheitsnachbeobachtungen.

²⁾ Im Zeitraum zwischen Tag 56 und Tag 35 vor Randomisierung.

³⁾ Im Zeitraum zwischen Tag 28 und Tag 7 vor Randomisierung.

⁴⁾ Visite zum Behandlungsende.

⁵⁾ Ausgenommen Personen, die in die Extensionsstudie übergehen.

⁶⁾ Im Rahmen der Sicherheit erhoben.

⁷⁾ Keine Erhebung der Items zum Globalen Eindruck der Veränderung.

⁸⁾ Die Erhebung der chirurgischen Eingriffe (Lebertransplantation, Gallendiversion) ist nicht beschrieben. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass diese Interventionen bei jeder Studienvisite erfasst wurden.

⁹⁾ UE werden durchgängig von dem Einschluss in die Studie bis zum Studienabbruch erfasst.

Abkürzungen: CGI: Clinician Global Impression; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PGI: Patient Global Impression; Tel.: Telefon-Visite; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 10: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in Studie PEDFIC2

| Studienphase Studienvisite (Woche) ¹⁾ | Screening- periode ²⁾ | | Ein- schluss | Behandlungsperiode ³⁾ | | | | | | | | | | Follow- up |
|--|-------------------------------------|-------------------|------------------|----------------------------------|----------|-----------|-----------|---|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|---------------|
| | VS1 ⁴⁾ | VS2 ⁵⁾ | | 1 ⁶⁾ (0) | 2 (4) | 3 (12) | 4 (22) | 5 (24) | 6 (36) | 7 (46) | 8 (48) | 9 (60) | 10 (70) | |
| Todesfälle ⁹⁾ | kontinuierlich | | | | | | | | | | | | | |
| Albireo PRO/ObsRO | täglich | | | | | | | über Zeitraum von 21 Tagen vor jeder Visite | | | | | | |
| PGI/CGI | | | x ¹⁰⁾ | x | x | | x | | | x | | | x | |
| Chirurgische Eingriffe ¹¹⁾ | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x |
| Wachstum | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x |
| PedsQL | | | x | | | | x | | | x | | | x | |
| Unerwünschte Ereignisse | kontinuierlich ¹²⁾ | | | | | | | | | | | | | |

¹⁾ Weitere außerplanmäßige Visiten sind möglich z. B. aufgrund von UE oder der Erfüllung von Sicherheitsnachbeobachtungen.

²⁾ Nur für Testpersonen der Kohorte 2.

³⁾ Testpersonen mit dem Wunsch die Therapie nach Visite 11 fortzuführen, hatten die Option Odevixibat in einer Dosierung von 120 µg/kg/Tag weiter einzunehmen bis das Arzneimittel kommerziell verfügbar ist. In dieser Extensionsperiode erfolgten Studienvisiten alle 16 Wochen, in denen alle in der Tabelle aufgelisteten Endpunkte erhoben werden; ausgenommen das Patiententagebuch (Albireo PRO/ObsRO), dessen Erhebung zu Visite 11 beendet wurde.

⁴⁾ Im Zeitraum zwischen Tag 56 und Tag 35 vor Einschluss.

⁵⁾ Im Zeitraum zwischen Tag 28 und Tag 7 vor Einschluss.

⁶⁾ Für Testpersonen aus Kohorte 1 entspricht Visite 1 Visite 9 aus Studie PEDFIC1.

⁷⁾ Visite zum Behandlungsende. Die Untersuchungen dieser Visite werden auch durchgeführt, wenn eine Testperson vorzeitig aus der Studie ausscheidet. Im Fall eines Studienabbruchs vor Woche 72, wird die Testperson alle 3 Monate bis Woche 72 Wochen kontaktiert, um abzufragen, ob Gallendiversionen oder Lebertransplantationen durchgeführt wurden.

⁸⁾ Ausgenommen Personen, die in die Extensionsphase übergehen.

⁹⁾ Im Rahmen der Sicherheit erhoben.

¹⁰⁾ Keine Erhebung der Items zum Globalen Eindruck der Veränderung.

¹¹⁾ Die Erhebung der chirurgischen Eingriffe (Lebertransplantation, Gallendiversion) ist nicht beschrieben. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass diese Interventionen bei jeder Studienvisite erfasst wurden.

¹²⁾ UE werden durchgängig vom Einschluss in die Studie bis zum Studienabbruch erfasst. Testpersonen werden zur Überwachung von UE in den Wochen 8, 18, 30, 42, 54 und 66 zusätzlich telefonisch kontaktiert.

Abkürzungen: CGI: Clinician Global Impression; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PGI: Patient Global Impression; UE: Unerwünschtes Ereignis; VS: Screening-Visite.

2.4 Statistische Methoden

Studie PEDFIC1

Nullhypothese der Studie ist, dass sich die Interventionsarme nicht von Placebo unterscheiden. Die Alternativhypothese ist, dass die Intervention besser ist als Placebo (im Fall des primären Endpunkts, dass der Anteil positiver Pruritus-Beurteilungen in den Interventionsarmen größer ist, verglichen mit dem Placebo-Arm). Da beide Interventionsarme mit Placebo verglichen werden, bestehen für jeden Endpunkt zwei individuelle Nullhypothesen. Daher wurde bei jedem Endpunkt eine gepoolte Analyse für ein „Closed Testing Procedure“ durchgeführt, um für die einseitige Gesamtfehlerrate 1. Art für die beiden Vergleiche von Odevixibat gegenüber Placebo auf dem Niveau 0,025 zu kontrollieren. Die Signifikanz eines Interventionsarms gemäß SAP wird nur angenommen, wenn beide einseitigen p-Werte in der gepoolten Analyse und im individuellen Behandlungsvergleich kleiner oder gleich 0,025 sind.

Für den primären Endpunkt wird ein adjustierter und ein nicht-adjustierter einseitiger p-Wert berichtet um die Multiplizität zu adressieren. Der adjustierte p-Wert für eine Vergleich eines Interventionsarms mit Placebo entspricht dem höheren p-Wert aus dem nicht-adjustierten p-Wert (Interventionsarm vs. Placebo) und dem p-Wert für die gepoolten Interventionsarme vs. Placebo. Für die weiteren sekundären und explorativen Endpunkte war keine Adjustierung geplant.

Studie PEDFIC2

Daten und Ergebnisse der Studie PEDFIC2 werden getrennt für folgende Behandlungsgruppen dargestellt: Kohorte 1, Kohorte 2, Gesamt (Kohorte 1 + Kohorte 2), Kohorte 1 nach erhaltener Studienmedikation in Studie PEDFIC1 (Odevixibat 40 µg/kg/Tag, Odevixibat 120 µg/kg/Tag, Placebo). Weiterhin werden vorbehandelte Personen (Odevixibat 40 µg/kg/Tag und 120 µg/kg/Tag aus Studie PEDFIC1) sowie therapienaive Testpersonen (Placebo aus Studie PEDFIC1 + Kohorte 2) getrennt voneinander untersucht.

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt mehrheitlich deskriptiv. Ausgenommen sind:

- Auswertung der primären Endpunkte und des Wachstums über den Einstichproben-t-Test oder den Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test.
- Kaplan-Meier-Kurven (falls geeignet) für Ereigniszeitdaten (Zeit bis zu Gallendiversion, Lebertransplantation oder Tod).

Für Kohorte 1 sind 2 Baseline-Werte definiert:

- Baseline 1: letzter Wert vor der ersten Studienmedikation in Studie PEDFIC1
- Baseline 2: letzter Wert vor der ersten Studienmedikation in Studie PEDFIC2 (kann eine Studiervisite aus PEDFIC1 sein).

Falls nicht explizit angegeben, wird der Wert „Baseline 2“ regelhaft für alle Analysen berücksichtigt. Für statistische Analysen im Vergleich zu Baseline in der Kohorte 1 wird bei den folgenden Endpunkten auch der Wert „Baseline 1“ herangezogen: Primäre Endpunkte und Wachstumsparameter.

Analysepopulationen

Studie PEDFIC1

- Full Analysis Set (FAS): Alle Personen, die auf die Studienarme randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Stellt die primäre Analysepopulation für alle Wirksamkeitsanalysen dar. Patientendaten wurden nach der Behandlungsgruppe ausgewertet, in die sie randomisiert wurden.
- Sicherheitspopulation: Alle auf die Studienarme randomisierten Personen, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben. Patientendaten wurden nach erhaltener Behandlung ausgewertet.

Studie PEDFIC2

FAS: Alle Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben; stellt die primäre Analysepopulation für alle Auswertungen dar.

Datenschnitte

Studie PEDFIC1

Da die Studie bereits abgeschlossen ist, wird der finaler Datenschnitt vom 28.07.2020 berücksichtigt.

Studie PEDFIC2

Der erste Interim-Datenschnitt vom 20.07.2020 war präspezifiziert für den Zeitpunkt der Auswertung des primären Endpunkts von Studie PEDFIC1. Falls geeignet, werden alle im SAP beschriebenen Analysen für die Interim-Auswertung auf der Grundlage der zum Zeitpunkt des Datenschnitts verfügbaren Daten durchgeführt. Die erfolgt sowohl für die Sicherheit als auch für die Wirksamkeit hauptsächlich anhand deskriptiver Statistiken. Für die Auswertung wird insbesondere das Ende des 24-wöchigen Behandlungszeitraums berücksichtigt.

Der zweite Interim-Datenschnitt vom 04.12.2020 wurde auf Wunsch der EMA durchgeführt, um aktualisierte Daten zu Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Odevixibat im laufenden Zulassungsprozess berücksichtigen zu können.

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Folgende Analysen waren in der Studie PEDFIC1 präspezifiziert:

Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test

Der CMH-Test wird zur Analyse stratifizierter kategorialer Daten bzw. binärer Endpunkte zusammen mit dem Odds Ratio (OR) und dem korrespondierenden 95%-Konfidenzintervall (KI) eingesetzt. Die Stratifizierung erfolgt für PFIC-Typ und Altersgruppe. Daten eines Stratum werden nicht berücksichtigt, falls die Summe einer Zeile oder Spalte „0“ in der Kreuztabelle ist. In diesem Fall wird das entsprechende Altersstratum mit der nächstgelegenen Altersgruppe, die weniger Testpersonen enthält, gepoolt. Falls der Wert dann immer noch „0“ beträgt, werden alle Altersgruppen gepoolt (d. h. Stratifizierung nur nach PFIC-Typ). Diese Pooling-Strategie erfolgt auch, falls in einem Stratum < 4 Personen sind.

ANCOVA

Die Auswertungen mit Bezug zum Anteil der positiven Pruritus-Bewertungen auf Patientenebene erfolgen mittels ANCOVA. Das Modell umfasst den Behandlungsarm, Baseline-Werte und die Stratifizierungsfaktoren und wird auch für die Interaktionstests verwendet.

Post hoc durchgeführte Auswertungen

Bei allen binären Auswertungen der Wirksamkeitsendpunkte wurden für das Nutzendossier post hoc RR (Relatives Risiko) berechnet, basierend auf Greenland und Robins (1985) adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren. Der p-Wert wird aus dem 95%-KI berechnet [17].

Post-hoc-Auswertungen zur Sicherheit: Gemäß SAP war die Auswertung der Sicherheit rein deskriptiv geplant. Für das Nutzendossier berechnet der pU post hoc Risikodifferenz (RD), OR und RR mit den dazugehörigen 95%-KI. Es wird der p-Wert des Chi-Quadrat-Tests sowie ein p-Wert berechnet aus dem 95%-KI des RR angegeben. Das 95%-KI des RR wird basierend auf der Methode von Greenland und Robins (1985) [17] berichtet, ohne Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren. Das exakte KI für das OR wird basierend auf Vollset, Hirji und Elashoff (1991) [32] angegeben, ebenfalls ohne Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren. Dabei basiert der p-Wert auf dem Chi-Quadrat-Test ohne Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren.

Relevante Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt (positive Pruritus-Beurteilung)

- Auswertung des Anteils der positiven Pruritus-Bewertungen bis zum letzten berichteten Tag (vor oder an Tag 168). Alle fehlenden Erhebungen vor oder am letzten Berichtstag werden als negative Pruritus-Bewertung betrachtet.
- Auswertung unter Ausschluss von Testpersonen mit einem durchschnittlichen morgendlichen oder abendlichen gerundeten Pruritus-Wert von 0 oder 1.

Fehlende Werte und Daten-Imputation

In der primären Analyse der Symptomatik anhand des Patiententagebuchs werden alle zwischenzeitlich fehlenden Bewertungen als negative Pruritus-Bewertungen eingestuft. Ebenso werden alle nicht verfügbaren, geplanten Beurteilungen nach einem vorzeitigen Abbruch der Behandlung als negative Pruritus-Bewertungen gezählt. Alle geplanten Beurteilungen nach dem Tod oder der Einleitung von Notfallbehandlungen, wie Gallenableitungsoperationen oder Lebertransplantationen, werden ebenfalls als negative Pruritus-Bewertungen gewertet. Sowohl die Bewertungen des Pruritus unter Behandlung als auch außerhalb der Behandlung gehen bis zu Tag 168 in die primäre Analyse ein.

Der Nenner der Endpunkt-Definition besteht aus allen 336 (= 168 × 2) Bewertungen, die während des 24-wöchigen Behandlungszeitraums geplant sind. Im Fall einer Person mit abgeschlossener Behandlung und der letzten Pruritus-Beurteilung (Abschluss der Visite zum Behandlungsende) vor Tag 168, wird als Nenner der letzter Berichtstag × 2 verwendet.

Der Umgang mit fehlenden Daten bei den weiteren relevanten Endpunkten ist nicht beschrieben.

Einschätzung der statistischen Auswertungen

Datenschnitte von Studie PEDFIC2

Es liegen 2 Datenschnitte für Studie PEDFIC2 vor, ein geplanter Interim-Datenschnitt zum Zeitpunkt des Abschlusses von Studie PEDFIC1 und ein zweiter von der EMA im Rahmen des Zulassungsprozesses geforderter. Für den zweiten Datenschnitt liegen Sicherheitsdaten nur auf aggregierter Ebene gepoolt für die Studien PEDFIC1 (Interventionsarme) und PEDFIC2 vor. Getrennte Auswertungen zu UE für vorbehandelte Testpersonen aus Studie PEDFIC1 und therapienaive Testpersonen liegen nur für den ersten Datenschnitt der Studie PEDFIC2 vor. Da auswertbare Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit nur für den ersten Datenschnitt bestehen, wird dieser in der Nutzenbewertung berücksichtigt und dargestellt.

Statistische Auswertungen von PEDFIC1

Für die Wirksamkeitsendpunkte werden einseitige p-Werte als adäquat eingeschätzt und für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Statistische Signifikanz wird angenommen, falls $p \leq 0,025$ ist.

Die Auswertung der UE in Studie PEDFIC1 für das Nutzendossier erfolgte post hoc mittels RR von Greenland und Robins (1985) und einem einseitigen p-Wert, berechnet aus dem 95%-KI. Eine Begründung für die Verwendung einseitiger p-Werte zur Analyse der UE konnte nicht identifiziert werden. Für die Beurteilung der UE werden Auswertungen anhand zweiseitiger p-Werte als adäquat erachtet. Zur Auswertung binärer Endpunkte war der CMH-Test, adjustiert für die Stratifikationsfaktoren, bei den Wirksamkeitsanalysen in Studie PEDFIC1 präspezifiziert. Das 95%-KI des RR basierend auf der Methode von Greenland und Robins (1985) wird für die UE dagegen ohne Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren berichtet. Die RD wird dagegen mit Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren angegeben. Aufgrund dieser Uneinheitlichkeit ist unklar, inwiefern die Stratifizierungsfaktoren in den Analysen der UE Berücksichtigung fanden. Die RR inklusive 95%-KI werden ergänzend im Anhang dargestellt.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Das Verzerrungspotential der Studie PEDFIC1 ist in Tabelle 11 dargestellt. Da es sich bei Studie PEDFIC2 um eine Studie ohne Kontrollgruppe handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

Tabelle 11: Verzerrungspotential der Studie PEDFIC1

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung Patient/in | Verblindung Behandlungsperson | Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte | Verzerrungspotential auf Studienebene |
|---------|---|---------------------------------|------------------------|-------------------------------|---|--|---------------------------------------|
| PEDFIC1 | Ja | Ja | Ja | Ja | Nein | Nein | Niedrig |

Das Verzerrungspotential der Studie PEDFIC1 auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie PEDFIC1

| Endpunkt | Verblindung adäquat | ITT adäquat | Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte | Verzerrungspotential |
|--------------------------------------|---------------------|------------------|---|--|----------------------|
| Mortalität | | | | | |
| Todesfälle | Ja | Ja ¹⁾ | Nein | Nein ²⁾ | Niedrig |
| Morbidität | | | | | |
| Patiententagebuch | Ja | Ja ¹⁾ | Nein | Ja ³⁾⁴⁾ | Unklar |
| Globaler Eindruck der Symptomschwere | Ja | Ja ¹⁾ | Ja ⁵⁾ | Ja ⁶⁾ | Hoch |
| Wachstum | Ja | Ja ¹⁾ | Nein | Ja ⁷⁾ | Hoch |
| Chirurgische Eingriffe | Ja | Ja ¹⁾ | Nein | Ja ⁸⁾ | Unklar |
| Lebensqualität | | | | | |
| PedsQL | Ja | Ja ¹⁾ | Nein | Ja ⁹⁾ | Hoch |
| Sicherheit | | | | | |
| Unerwünschte Ereignisse | Ja | Ja ¹⁾ | Nein | Nein | Niedrig |

- ¹⁾ Die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS, das alle Personen beinhaltet, die auf die Studienarme randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. In Studie PEDFIC1 trifft dies auf alle randomisierten Testpersonen zu, sodass das FAS einer ITT-Population entspricht.
- ²⁾ Therapieabbrüche waren bei 5 (22 %) bzw. 3 (16 %) und 5 (25 %) Personen der Studienarme Odevixibat 40 bzw. 120 µg/kg/Tag und Placebo zu verzeichnen. Abgesehen von jeweils 1 Testperson aus den Studienarmen Odevixibat 40 µg/kg/Tag und 120 µg/kg/Tag, gingen alle Therapieabbrecher in die Extensionsstudie PEDFIC2 über und wurden dort weiterbeobachtet. Dort traten bis zum Datenschnitt keine Todesfälle auf.
- ³⁾ Es liegen keine Informationen zur Compliance mit dem Patiententagebuch vor bzw. wie vollständig die Eintragungen erfolgten.
- ⁴⁾ Therapieabbrüche waren bei 5 (22%), bzw. 3 (16%) und 5 (25%) Personen der Studienarme Odevixibat 40 bzw. 120 µg/kg/Tag und Placebo zu verzeichnen.
- ⁵⁾ Post hoc definierte Auswertungen und Responder-Kriterien.
- ⁶⁾ Die Rücklaufquote zu Behandlungsende lag in jedem Behandlungsarm knapp unter 70 %
- ⁷⁾ Hoher Anteil fehlender Werte für die Auswertung „Veränderung von Baseline zu Woche 24“, insbesondere im Placebo-Arm (40 %) gegenüber 26 und 21 % in den Behandlungsarmen Odevixibat 40 µg/kg/Tag und Odevixibat 120 µg/kg/Tag.
- ⁸⁾ 8 Testpersonen wurden vor Studienbeginn bereits einer Gallendiversion unterzogen, 4 Personen (21 %) aus dem Behandlungsarm Odevixibat 120 µg/kg/Tag und jeweils 2 Personen unter Odevixibat 40 µg/kg/Tag (9%) und Placebo (10 %). Es ist unklar, inwiefern diese Personen für eine weitere Gallendiversion in Frage kommen.
- ⁹⁾ Die Rücklaufquote für die Veränderung von Baseline zu Woche 24 für den Selbstbericht im PedsQL bei Testpersonen ≥ 5 Jahre liegt ≤ 50 %; die Rücklaufquote für den Fremdbbericht kann nicht abschließend bestimmt werden. Der PedsQL sollte bei Personen ab einschließlich 2 Jahren fremdbewertet erhoben werden. Zum Anteil dieser Population an der Gesamtpopulation liegen keine Daten vor. Bezogen auf die gesamte Studienpopulation liegt die Rücklaufquote in jedem Behandlungsarm unter 70 %.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory;

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Studie PEDFIC1

Insgesamt 107 Patientinnen und Patienten wurden für den Einschluss in die Studie PEDFIC1 gescreent. 45 Patientinnen und Patienten wurden ausgeschlossen und 62 letztendlich auf die 3 Studienarme randomisiert.

In Tabelle 13 sind die allgemeinen Angaben der Studie PEDFIC1 beschrieben. Jeweils 1 Testperson je Studienarm war bereits in die Dosisfindungsstudie A4250-003 eingeschlossen. Gemäß Studienbericht erhielten alle randomisierten Testpersonen ihre zugewiesene Therapie, weshalb das definierte FAS einer Intention-to-Treat (ITT)-Population entspricht und zudem identisch mit der Sicherheitspopulation ist. Gemäß Studienbericht kamen 60 der 62 Testpersonen für einen Wechsel in die Extensionsstudie PEDFIC2 in Frage, von denen sich letztendlich 56 (93%) für eine Teilnahme entschieden. Daher ist der Anteil der Testpersonen, die die Follow-up-Periode abgeschlossen haben, sehr gering. Zwischen 16 und 25 % der Testpersonen brachen die Einnahme der Studienmedikation ab, hauptsächlich aufgrund mangelnder Wirksamkeit oder intolerabler Symptome. Bis zu Protokoll-Amendment 6 war ein Wechsel in die Extensionsstudie PEDFIC2 im Fall von intolerablen Symptomen bereits nach einer Behandlungsdauer von mindestens 12 Wochen möglich. Mit Protokoll-Amendment 6 wurde diese Option gestrichen und Testpersonen konnten erst nach Abschluss der 24-wöchigen Behandlungsperiode in die Extensionsstudie wechseln. Insgesamt 11 Therapieabbrecher wechselten vorzeitig in Studie PEDFIC2; 4 Personen aus der Behandlungsgruppe Odevixibat 40 µg/kg/Tag (n = 3 zu Woche 12, n = 1 zu Woche 18), 2 Personen unter Odevixibat 120 µg/kg/Tag (zu Woche 12) und 5 Personen aus der Placebo-Gruppe (n = 2 zu Woche 12, n = 1 zu Woche 14, n = 2 zu Woche 18). Abgesehen von jeweils 1 Testperson aus beiden Interventionsgruppen wechselten demnach alle Therapieabbrecher in die offene Extensionsstudie PEDFIC2. Die Behandlungsdauer war sowohl im Mittel als auch im Median vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen. Zur Beobachtungsdauer liegen keine Angaben vor.

Als relevante Protokollverletzung trat fast ausschließlich eine mangelhafte Therapietreue mit der Studienmedikation bei jeweils 2 Personen aus jedem Behandlungsarm auf. Aufgrund der COVID-19-Pandemie ergaben sich jedoch weitere unvorhergesehene Protokollabweichungen bei 3 Personen (13 %) aus dem Behandlungsarm Odevixibat 40 µg/kg/Tag, bei 4 Personen (21 %) aus dem Behandlungsarm Odevixibat 120 µg/kg/Tag und bei 5 Personen (25 %) unter Placebo. So konnten die Laboruntersuchungen nicht in dem zentralen Labor ausgewertet werden (insgesamt 10 Personen, wenn möglich kompensiert durch lokale Labore), da den Testpersonen nicht gestattet war zu reisen oder das Studienzentrum zu betreten, bzw. die Visite konnte nicht durchgeführt werden (insgesamt 12 Personen).

Tabelle 13: Allgemeine Angaben Studie PEDFIC1

| Studie PEDFIC1 Allgemeine Angaben | Odevixibat 40 µg/kg/Tag | Odevixibat 120 µg/kg/Tag | Placebo |
|--|----------------------------|-----------------------------|-------------------|
| Randomisiert, n | 23 | 19 | 20 |
| FAS, n (%) ¹⁾ | 23 (100) | 19 (100) | 20 (100) |
| Sicherheitspopulation, n (%) | 23 (100) | 19 (100) | 20 (100) |
| Behandlungsperiode abgeschlossen | 18 (78,3) | 16 (84,2) | 15 (75,0) |
| Abschluss der Follow-up-Periode | 0 | 3 (15,8) | 1 (5,0) |
| Follow-up-Periode nicht abgeschlossen, n (%) | 23 (100,0) | 16 (84,2) | 19 (95,0) |
| Wechsel in Extensionsstudie PEDFIC2 | 21 (91,3) | 16 (84,2) | 19 (95,0) |
| Frühzeitiger Übergang in Extensionsstudie PEDFIC2 | 4 (17,4) | 2 (10,5) | 5 (25,0) |
| Abschluss Behandlungsphase von Studie PEDFIC1 | 17 (73,9) | 14 (73,7) | 14 (70,0) |
| Andere ²⁾³⁾ | 2 (8,7) | 0 | 0 |
| Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%) | 5 (21,7) | 3 (15,8) | 5 (25,0) |
| Aufgrund von UE | 0 | 1 (5,3) | 0 |
| Mangelnde Wirksamkeit / Intolerable Symptome | 4 (17,4) | 2 (10,5) | 5 (25,0) |
| Andere ²⁾ | 1 (4,3) | 0 | 0 |
| Personen aus Dosisfindungsstudie A4250-003 | 1 (4,3) | 1 (5,3) | 1 (5,0) |
| <i>Behandlungsdauer in Wochen</i> | | | |
| MW (SD) | 21,7 (5,0) | 21,7 (5,8) | 21,6 (4,6) |
| Median (min; max) | 23,9 (10,7; 25,9) | 23,9 (4,0; 27,6) | 23,7 (11,7; 29,1) |
| Beobachtungsdauer in Tagen | k. A. | k. A. | k. A. |
| Relevante Protokollverletzungen, n (%) | 2 (8,7) | 2 (10,5) | 2 (10,0) |
| Compliance mit der Studienmedikation < 80 % | 2 (8,7) | 2 (10,5) | 2 (10,0) |
| Einschlusskriterium 3 (bzgl. sBA) nicht zutreffend | 0 | 1 (5,3) | 0 |

¹⁾ Das FAS entspricht einer ITT-Population, da alle randomisierten Testpersonen ihre zugewiesene Therapie erhielten.

²⁾ Fehlende Compliance bzw. keine Möglichkeit zum Studienzentrum zu kommen (n = 1).

³⁾ Mangelnde Compliance bei Studiervisiten, Patiententagebuch und Medikation (n = 1).

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; sBA: Serumgallensäure; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschtes Ereignis.

In Tabelle 14 ist die Population der Studie PEDFIC1 charakterisiert. Die Stratifizierungsvariablen PFIC-Subtyp und Altersgruppe waren balanciert zwischen den Behandlungsarmen. Dennoch kommt es aufgrund der kleinen Patientenzahl zu einigen Abweichungen zwischen den Behandlungsarmen. So waren die Personen im Behandlungsarm Odevixibat 120 µg/kg/Tag im Mittel um etwas mehr als 1 Jahr älter und im Median ca. 2 Jahre älter als die Testpersonen aus den weiteren Behandlungsarmen. Nur 3 bzw. 5 Personen aus den Behandlungsarmen Odevixibat 40 bzw. 120 µg/kg/Tag und 2 Personen unter Placebo waren 8 Jahre oder älter. In den Interventionsarmen waren etwas mehr weibliche Personen eingeschlossen, unter Placebo dagegen mehr Jungen. Wachstumsdefizite gemessen anhand der z-Werte für Größe und Gewicht waren unter Odevixibat 40 µg/kg/Tag weniger ausgeprägt. Fast die gesamte Studienpopulation ist von einem klinisch signifikanten Pruritus gemäß Prüfarztbericht betroffen. Etwas mehr Personen aus dem Placebo-Arm nahmen zu Baseline UDCA (Ursodesoxycholsäure) und/oder Rifampicin insbesondere im Vergleich zum Behandlungsarm Odevixibat 120 µg/kg/Tag.

Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie PEDFIC1

| Studie PEDFIC1 Charakterisierung der Studienpopulation | Odevixibat 40 µg/kg/Tag N = 23 | Odevixibat 120 µg/kg/Tag N = 19 | Placebo N = 20 |
|---|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| <i>Alter (Jahre)</i> MW (SD) Median (min; max) | 3,9 (3,7) 3,2 (0,6; 15,9) | 5,2 (4,2) 4,9 (1,0; 13,2) | 3,8 (3,9) 2,8 (0,5; 15,0) |
| <i>Altersgruppe, n (%)</i> 6 Monate bis 5 Jahre 6–12 Jahre 13–18 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) |
| <i>Altersgruppe, n (%)</i> < 8 Jahre ≥ 8 Jahre | 20 (87,0) 3 (13,0) | 14 (73,7) 5 (26,3) | 18 (90,0) 2 (10,0) |
| <i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich | 11 (47,8) 12 (52,2) | 8 (42,1) 11 (57,9) | 12 (60,0) 8 (40,0) |
| <i>Herkunft, n (%)</i> europäisch asiatisch afrikanisch 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) |
| <i>Region, n (%)</i> 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) |
| <i>Gewicht z-Werte</i> MW (SD) Median (min; max) | -0,7 (1,3) -0,4 (-3,9; 1,1) | -1,2 (1,5) -1,0 (-4,8; 1,4) | -1,5 (1,4) -1,1 (-4,3; 0,6) |
| <i>Größe z-Werte</i> MW (SD) Median (min; max) | -1,5 (1,3) -1,5 (-3,6; 1,1) | -2,1 (1,6) -1,8 (-5,6; 0,4) | -2,3 (1,5) -2,0 (-4,7; 0,8) |
| <i>PFIC-Typ, n (%)¹⁾</i> Typ 1 Typ 2 | 7 (30,4) 16 (69,6) | 5 (26,3) 14 (73,7) | 5 (25,0) 15 (75,0) |
| <i>Pathologische Varianten, n (%)</i> ATP8B1 ABCB11 | 7 (31,8) 16 (69,6) | 5 (26,3) 14 (73,7) | 5 (25,0) 15 (75,0) |
| <i>Jahre seit der PFIC-Diagnose²⁾</i> MW (SD) Median (min; max) | 2,3 (2,6) 1,5 (0,0; 9,0) | 3,7 (3,8) 1,6 (-0,1; 11,9) | 2,8 (3,6) 1,1 (-0,1; 13,3) |
| Anamnese eines signifikanten Pruritus gemäß Prüfarztbericht, n (%) | 22 (95,7) | 19 (100,0) | 19 (95,0) |
| <i>sBA-Spiegel > 100 µmol/l innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening, n (%)</i> 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) |

| Studie PEDFIC1 Charakterisierung der Studienpopulation | Odevixibat 40 µg/kg/Tag N = 23 | Odevixibat 120 µg/kg/Tag N = 19 | Placebo N = 20 |
|---|---|--|---------------------------|
| <i>Child-Pugh-Klassifikation, n (%)</i> | | | |
| A (mild) | 15 (65,2) | 14 (73,7) | 12 (60,0) |
| B (moderat) | 8 (34,8) | 5 (26,3) | 8 (40,0) |
| C (schwer) | 0 | 0 | 0 |
| <i>Leberfunktionsstörung gemäß NCI-ODWG</i> | | | |
| normal | 0 | 1 (5,3) | 2 (10,0) |
| mild | 8 (34,8) | 9 (47,4) | 8 (40,0) |
| moderat | 11 (47,8) | 5 (26,3) | 4 (20,0) |
| schwer | 4 (17,4) | 4 (21,1) | 6 (30,0) |
| <i>Einnahme zu Baseline von, n (%)</i> | | | |
| UDCA | 19 (82,6) | 13 (68,4) | 18 (90,0) |
| Rifampicin | 13 (56,5) | 11 (57,9) | 17 (85,0) |
| UDCA und/oder Rifampicin | 21 (91,3) | 15 (78,9) | 19 (95,0) |
| <i>Vorerkrankungen und vorangegangene Behandlungen (> 20 % in einem Behandlungsarm)³⁾</i> | | | |
| Hypovitaminose | 4 (17,4) | 4 (21,1) | 4 (20,0) |
| Gelbsucht | 4 (17,4) | 1 (5,3) | 5 (25,0) |
| Leberbiopsie | 4 (17,4) | 2 (10,5) | 2 (10,0) |
| Gallenwegsoperation ⁴⁾ | 2 (8,7) | 4 (21,1) | 2 (10,0) |
| Pruritus | 0 | 4 (21,1) | 3 (15,0) |
| Wachstumsstörung | 1 (4,3) | 2 (10,5) | 4 (20,0) |
| Vitamin-D-Mangel | 1 (4,3) | 4 (21,1) | 1 (5,0) |

¹⁾ Stratifizierungsvariablen bei der Randomisierung.

²⁾ Die Jahre seit der PFIC-Diagnose wurden basierend auf dem Datum der Diagnose der PFIC und dem Datum der Einwilligungserklärung berechnet.

³⁾ Nach MedDRA, Version 23.0.

⁴⁾ Alle Gallenwegsoperationen waren Gallendiversionen.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MW: Mittelwert; NCI-ODWG: National Cancer Institute – Organ Dysfunction Working Group; PFIC: Progressive familiäre intrahepatische Cholestase; RoW: Restliche Welt; sBA: Serumgallensäure; SD: Standardabweichung; UDCA: Ursodesoxycholsäure.

Exposition mit der Studienmedikation

Bei einigen Testpersonen musste die Behandlungsperiode verlängert werden, da Studienvisite 9 zum Behandlungsende aufgrund der Einschränkungen im Zuge der COVID-19-Pandemie nicht durchgeführt werden konnten. Auf wie viele Testpersonen dies zutrifft, ist nicht beschrieben.

Tabelle 15: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation in Studie PEDFIC1

| Studie PEDFIC1 Exposition mit der Studienmedikation | Odevixibat 40 µg/kg/Tag N = 23 | Odevixibat 120 µg/kg/Tag N = 19 | Placebo N = 20 |
|---|--------------------------------------|---------------------------------------|-------------------|
| <i>Behandlungsdauer in Wochen</i> | | | |
| < 4 Wochen | 0 | 0 | 0 |
| ≥ 4 bis < 8 Wochen | 0 | 1 (5,3) | 0 |
| ≥ 8 bis < 12 Wochen | 3 (13,3) | 1 (5,3) | 1 (5,0) |
| ≥ 12 bis < 16 Wochen | 1 (4,3) | 1 (5,3) | 2 (10,0) |
| ≥ 16 bis < 20 Wochen | 1 (4,3) | 0 | 2 (10,0) |
| ≥ 20 bis < 24 Wochen | 12 (52,2) | 10 (52,6) | 11 (55,0) |
| ≥ 24 Wochen | 6 (26,1) | 6 (31,6) | 4 (20,0) |
| Dosisanpassungen | k. A. | k. A. | k. A. |
| Dosisunterbrechungen (≥ 2 aufeinanderfolgende Dosen), n (%) | 8 (34,8) | 9 (47,3) | 3 (15) |
| UE | 2 (8,7) | 5 (26,3) | 2 (10) |
| Engpass bei Studienmedikation | 0 | 1 (5,3) | 0 |
| Non-Compliance | 2 (8,7) | 1 (5,3) | 1 (5) |
| Andere | 4 (17,4) | 3 (15,8) | 0 |
| Compliance-Rate gemäß CRF (%) ¹⁾ | | | |
| MW (SD) | 95,4 (9,2) | 94,8 (10,5) | 95,8 (10,8) |
| Median (min; max) | 99,3 (72,7; 105,4) | 97,0 (64,3; 108,3) | 100 (67,3; 113,2) |

¹⁾ Anhand der Anzahl der abgegebenen bzw. wieder zurückgegebenen Kapseln und der Anzahl der Kapseln die eingenommen werden sollten.

Abkürzungen: CRF: Fallbericht-Bogen; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Begleitmedikation

Alle nach Therapiebeginn eingenommenen Begleitmedikationen sind in Tabelle 16 aufgeführt. Neben Gallensäuren und Derivaten wurden von der Mehrheit insbesondere Vitaminpräparate eingenommen.

Tabelle 16: Begleitmedikationen¹⁾ in Studie PEDFIC1

| Studie PEDFIC1 Begleitmedikationen nach ATC-Klasse ²⁾ (> 20 % in einem Behandlungsarm) | Odevixibat 40 µg/kg/Tag N = 23 | Odevixibat 120 µg/kg/Tag N = 19 | Placebo N = 20 |
|--|--------------------------------------|---------------------------------------|-------------------|
| Personen mit mindestens 1 Begleitmedikation, n (%) | 23 (100) | 19 (100) | 20 (100,0) |
| Gallensäuren und Derivate | 19 (82,6) | 13 (68,4) | 18 (90,0) |
| Vitamin D und Analoga | 16 (69,6) | 15 (78,9) | 18 (90,0) |
| Vitamin K | 14 (60,9) | 13 (68,4) | 17 (85,0) |
| Andere Antibiotika ³⁾ | 13 (56,5) | 12 (63,2) | 18 (90,0) |
| Andere Vitaminpräparate, rein | 13 (56,5) | 11 (57,9) | 15 (75,0) |
| Anilide | 6 (26,1) | 8 (42,1) | 7 (35,0) |
| Vitamin A, rein | 6 (26,1) | 4 (21,1) | 7 (35,0) |
| Multivitamine, rein | 8 (34,8) | 2 (10,5) | 6 (30,0) |

¹⁾ Begleitmedikationen waren jegliche Medikationen, die ab dem Tag des Therapiebeginns eingenommen wurden.

²⁾ WHO Drug Dictionary, Version März 2020.

³⁾ In allen Fällen handelt es sich um Rifampicin.

Abkürzungen: ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem; WHO: World Health Organization.

Folgetherapien sind nicht dokumentiert. Allerdings geht die Mehrzahl der Testpersonen aus Studie PEDFIC1 in die Extensionsstudie PEDFIC2 über.

Studie PEDFIC2

Studie PEDFIC2 besteht aus 2 Kohorten. Zum Datenschnitt vom 20.07.2020 waren insgesamt 71 Personen in die Studie eingeschlossen. In Kohorte 1 sind bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts 54 Personen aus Studie PEDFIC1 enthalten, die sich für eine Weiterbehandlung in der Extensionsstudie entschieden haben. Davon erhielten bereits 53 Personen mindestens 1 Dosis Odevixibat 120 µg/kg/Tag in Studie PEDFIC2. Für den Einschluss in Kohorte 2 wurden bis zu diesem Zeitpunkt 42 Personen gescreent, von denen 17 in die Studie eingeschlossen wurden und 16 bereits mindestens 1 Dosis Studienmedikation erhalten hatten. Wie Tabelle 17 zu entnehmen ist, können die Testpersonen abhängig von der Vorbehandlung mit Odevixibat, nach Zugehörigkeit der Behandlungsgruppe in Studie PEDFIC1 und Kohorte unterschiedlich gruppiert werden. Für die Nutzenbewertung werden im Folgenden die Gruppe der vorbehandelten Personen, bestehend aus Patientinnen und Patienten der Interventionsarme der Studie PEDFIC1, und die Gruppe der nicht-vorbehandelten Personen, bestehend aus Testpersonen des Placebo-Arms aus Studie PEDFIC1 und Kohorte 2, betrachtet.

Für die Analysen wurden mit dem FAS alle Personen berücksichtigt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in Studie PEDFIC2 erhalten hatten. Bisher haben lediglich 2 Personen (3 %) die Studie abgeschlossen, d. h. die Follow-up-Periode beendet. Insgesamt 4 Therapieabbrüche sind bisher zu verzeichnen. Bei der überwiegenden Mehrheit war die Studie noch laufend. Da Kohorte 2 erst mit Protokoll-Amendment 2 definiert wurde, ist die mittlere bzw. mediane Behandlungsdauer bei diesen Personen und dementsprechend auch in der Gruppe der nicht-vorbehandelten Personen, deutlich geringer verglichen mit Kohorte 1 bzw. den vorbehandelten Personen.

Tabelle 17: Allgemeine Angaben Studie PEDFIC2; Datenschnitt 20.07.2020

| Studie PEDFIC2 Allgemeine Angaben | Odevixibat 120 µg/kg/Tag | | | | | | |
|--|--|---|--|----------------|-----------------------|---|----------------------|
| | Kohorte 1 | | | | Kohorte 2 | Kohorte 2 + Placebo (nicht- vorbehandelt) ²⁾ | Gesamt ⁶⁾ |
| | Odevixibat ¹⁾ 40 µg/kg/Tag | Odevixibat ¹⁾ 120 µg/kg/Tag | Odevixibat vorbehandelt ¹⁾ | Placebo | | | |
| Studieneinschluss, n | 20 | 15 | 35 | 19 | 17 | 36 | 71 |
| FAS, n (%) ¹⁾ | 19 (95,0) | 15 (100,0) | 34 (97,1) | 19 (100,0) | 16 (94,1) | 35 (97,2) | 69 (97,2) |
| Behandlung laufen, n (%) | 18 (90,0) | 15 (100,0) | 33 (94,3) | 17 (89,5) | 15 (88,2) | 32 (88,9) | 65 (91,5) |
| Studie abgeschlossen, n (%) ³⁾ | 0 | 0 | 0 | 1 (5,3) | 1 (5,9) | 2 (5,6) | 2 (2,8) |
| Therapieabbruch, n (%) | 1 (5,0) | 0 | 1 (2,9) | 2 (10,5) | 1 (5,9) | 3 (8,3) | 4 (5,6) |
| Aufgrund von UE | 0 | 0 | 0 | 1 (5,3) | 0 | 1 (2,8) | 1 (1,4) |
| Rückzug Einverständniserklärung | 1 (5,0) | 0 | 1 (2,9) | 0 | 0 | 0 | 1 (1,4) |
| Andere | 0 | 0 | 0 | 1 (5,3) | 1 (5,9) | 2 (5,6) | 2 (2,8) |
| Follow-up nicht abgeschlossen, n (%) | 1 (5,0) | 1 (6,7) | 2 (5,7) | 1 (5,3) | 0 | 1 (2,8) | 3 (4,2) |
| Aufgrund von UE | 0 | 0 | 0 | 1 (5,3) | 0 | 1 (2,8) | 1 (1,4) |
| Rückzug Einverständniserklärung | 1 (5,0) | 1 (6,7) | 2 (5,7) | 0 | 0 | 0 | 2 (2,8) |
| <i>Behandlungsdauer in Wochen⁴⁾</i> | | | | | | | |
| MW (SD) | 44,5 (24,2) | 40,1 (26,3) | 42,5 (24,9) | 35,4 (23,6) | 22,5 (10,7) | 29,5 (19,7) | 35,9 (23,2) |
| Median (min; max) | 45,0 (8; 93,9) | 36,9 (0,3; 84) | 43,1 (0,3; 93,9) | 36,1 (1; 73,4) | 19,4 (5,1; 39,9) | 21,0 (1; 73,4) | 36,1 (0,3; 93,9) |
| Beobachtungsdauer in Tagen | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. |
| Relevante Protokollverletzungen, n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5,9) ⁵⁾ | 1 (2,8) | 1 (1,4) |

¹⁾ Vorbehandelte Kohorte bestehend aus Personen, die in Studie PEDFIC1 Odevixibat 40 µg/kg/Tag oder 120 µg/kg/Tag erhielten.

²⁾ Nicht-vorbehandelte Kohorte bestehend aus Personen der Placebo-Gruppe von Studie PEDFIC2 und aus Kohorte 2.

³⁾ Beendigung der Follow-up-Periode.

⁴⁾ Keine Berücksichtigung von Behandlungsunterbrechungen.

⁵⁾ Verletzung Einschlusskriterium 3, wonach die Testperson einen sBA-Spiegel von ≥ 100 µmol/l vor dem Einschluss haben musste. Der tatsächliche durchschnittliche sBA-Wert lag lediglich bei 79,5 µmol/l.

⁶⁾ Die Gesamtpopulation setzt sich zusammen aus allen Testpersonen der Kohorte 1 und Kohorte 2.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; sBA: Serumgallensäure; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Die relevanten Gruppen der vorbehandelten und nicht-vorbehandelten Personen sind in Tabelle 18 charakterisiert. Personen aus der nicht-vorbehandelten Gruppe waren etwas älter im Vergleich zu den nicht-vorbehandelten Personen. Nur eine Person aus Kohorte 2 war ≥ 18 Jahre. Abgesehen vom Alter waren die beiden Gruppen hinsichtlich ihrer Baseline-Charakteristika ähnlich. Neben den PFIC-Typen 1 (PFIC1) und 2 (PFIC2) waren in Kohorte 2 auch 5 Personen (14 %) mit einem PFIC-Typ 3 (PFIC3) und 1 Person (3 %) mit einem weiteren Subtyp enthalten. Fast die gesamte Population ist von einem klinisch signifikanten Pruritus gemäß Prüferarztbericht betroffen.

Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie PEDFIC2; FAS, Datenschnitt: 20.07.2020

| Studie PEDFIC2 Charakterisierung der Studienpopulation | Odevixibat 120 µg/kg/Tag | |
|---|--|--|
| | Vorbehandelt ⁽¹⁾ Kohorte 1 N = 34 | Nicht-vorbehandelt ⁽²⁾ Kohorte 1 + 2 N = 35 |
| <i>Alter (Jahre)</i> MW (SD) Median (min; max) | 4,6 (3,6) 3,6 (1,2; 13,9) | 6,0 (4,7) 4,6 (1,0; 19,5) |
| <i>Altersgruppe, n (%)</i> 6 Monate bis 5 Jahre 6–12 Jahre 13–18 Jahre > 18 Jahre | 25 (73,5) 7 (20,6) 2 (5,9) 0 | 22 (62,9) 10 (28,6) 2 (5,7) 1 (2,9) |
| <i>Altersgruppe, n (%)</i> < 8 Jahre ≥ 8 Jahre | 29 (85,3) 5 (14,7) | 25 (71,4) 10 (28,6) |
| <i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich | 18 (52,9) 16 (47,1) | 16 (45,7) 19 (54,3) |
| <i>Herkunft, n (%)</i> europäisch asiatisch afrikanisch andere | 29 (85,3) 1 (2,9) 1 (2,9) 3 (8,8) | 31 (88,6) 1 (2,9) 0 3 (8,6) |
| <i>Region, n (%)</i> Europa RoW USA | 21 (61,8) 10 (29,4) 3 (8,8) | 19 (54,3) 10 (28,6) 6 (17,1) |
| <i>Gewicht z-Wert</i> MW (SD) Median (min; max) | -0,7 (1,5) -0,3 (-4,4, 1,6) | -1,2 (1,4) -1,1 (-4,1, 1,3) |
| <i>Größe z-Wert</i> MW (SD) Median (min; max) | -1,5 (1,5) -1,2 (-4,9; 1,3) | -2,00 (1,6) -1,8 (-5,3; 1,4) |
| <i>PFIC-Typ, n (%)</i> Typ 1 Typ 2 Typ 3 Anderer Typ | 10 (29,4) 24 (70,6) 0 0 | 8 (22,9) 21 (60,0) 5 (14,3) 1 (2,9) |

| Studie PEDFIC2 Charakterisierung der Studienpopulation | Odevixibat 120 µg/kg/Tag | |
|---|---|---|
| | Vorbehandelt ¹⁾ Kohorte 1 N = 34 | Nicht-vorbehandelt ²⁾ Kohorte 1 + 2 N = 35 |
| <i>Pathologische Varianten, n (%)</i> | | |
| ATP8B1 | 10 (30,3) | 8 (22,9) |
| ABCB11 | 24 (70,6) | 21 (60,0) |
| ABCB4 | nicht zutreffend | 5 (31,3) |
| MYO5B | nicht zutreffend | 1 (6,3) |
| <i>Jahre seit der PFIC-Diagnose¹⁾</i> | | |
| MW (SD) | 3,4 (3,2) | 3,7 (3,4) |
| Median (min; max) | 2,1 (0,4; 12,5) | 3,0 (0,2; 13,9) |
| Anamnese eines signifikanten Pruritus gemäß Prüfartzbericht, n (%) | 34 (100) | 33 (94,3) |
| <i>sBA-Spiegel > 100 µmol/l innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening, n (%)</i> | | |
| ja | 23 (67,6) | 22 (62,9) |
| nein | 7 (20,6) | 3 (8,6) |
| nicht zutreffend | 4 (11,8) | 10 (28,6) |
| <i>Child-Pugh-Klassifikation, n (%)</i> | | |
| A (mild) | 28 (82,4) | 21 (60,0) |
| B (moderat) | 6 (17,6) | 14 (40,0) |
| C (schwer) | 0 | 0 |
| <i>Leberfunktionsstörung gemäß NCI-ODWG, n (%)</i> | | |
| normal | 7 (20,6) | 6 (17,1) |
| mild | 19 (55,9) | 13 (37,1) |
| moderat | 4 (11,8) | 6 (17,1) |
| schwer | 4 (11,8) | 10 (28,6) |
| <i>Einnahme zu Baseline von, n (%)</i> | | |
| UDCA | 23 (67,6) | 30 (85,7) |
| Rifampicin | 15 (44,1) | 24 (68,6) |
| UDCA und/oder Rifampicin | 27 (79,4) | 31 (88,6) |
| <i>Vorerkrankungen und vorangegangene Behandlungen (> 10% in einem Behandlungsarm)</i> | | |
| Hypovitaminose | 7 (20,6) | 5 (14,3) |
| Gelbsucht | 4 (11,8) | 7 (20,0) |
| Gastrostomie | 4 (11,8) | 0 |
| Leberbiopsie | 5 (14,7) | 3 (8,6) |
| Gallenwegsoperation ³⁾ | 4 (11,8) | 4 (11,4) |
| Pruritus | 2 (5,9) | 11 (31,4) |
| Wachstumsstörung | 2 (5,9) | 5 (14,3) |
| Cholestase | 2 (5,9) | 4 (11,4) |

¹⁾ Vorbehandelte Kohorte bestehend aus Personen, die in Studie PEDFIC1 Odevixibat 40 µg/kg/Tag oder 120 µg/kg/Tag erhielten.

²⁾ Nicht-vorbehandelte Kohorte bestehend aus Personen der Placebo-Gruppe von Studie PEDFIC2 und aus Kohorte 2.

³⁾ Alle Gallenwegsoperationen waren Gallendiversionen.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; MW: Mittelwert; NCI-ODWG: National Cancer Institute – Organ Dysfunction Working Group; PFIC: Progressive familiäre intrahepatische Cholestase; RoW: Restliche Welt; sBA: Serumgallensäure; SD: Standardabweichung; UDCA: Ursodesoxycholsäure.

Exposition mit der Studienmedikation

Testpersonen der Kohorte 2 wurden im Schnitt deutlich später in Studie PEDFIC2 aufgenommen. Daher ist die Behandlungsdauer der nicht-vorbehandelten Personen geringer verglichen mit der vorbehandelten Gruppe. Mit dem Datenschnitt vom 20.07.2020 sollte insbesondere eine Auswertung der Wirksamkeitsdaten zu Woche 24 erfolgen. 9 Personen (26 %) aus der vorbehandelten Gruppe und 19 Personen (54 %) aus der nicht-vorbehandelten Population wurden bis zu diesem Zeitpunkt kürzer als 24 Wochen behandelt. Verglichen mit Studie PEDFIC1 war die Compliance-Rate etwas schlechter in Studie PEDFIC2.

*Tabelle 19: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation in Studie PEDFIC2;
FAS, Datenschnitt: 20.07.2020*

| Studie PEDFIC2 Exposition mit der Studienmedikation | Odevixibat 120 µg/kg/Tag | |
|---|---|---|
| | Vorbehandelt ¹⁾ Kohorte 1 N = 34 | Nicht-vorbehandelt ²⁾ Kohorte 1 + 2 N = 35 |
| <i>Behandlungsdauer in Wochen</i> | | |
| < 12 Wochen | 6 (17,6) | 5 (14,3) |
| ≥ 12 bis < 24 Wochen | 3 (8,8) | 14 (40,0) |
| ≥ 24 bis < 36 Wochen | 3 (8,8) | 3 (8,6) |
| ≥ 36 bis < 48 Wochen | 10 (29,4) | 7 (20,0) |
| ≥ 48 bis < 60 Wochen | 1 (2,9) | 1 (2,9) |
| ≥ 60 bis < 72 Wochen | 8 (23,5) | 3 (8,6) |
| ≥ 72 bis < 84 Wochen | 1 (2,9) | 2 (5,7) |
| ≥ 84 Wochen | 2 (5,9) | 0 |
| Dosisanpassungen | k. A. | k. A. |
| Dosisunterbrechungen (≥ 2 aufeinanderfolgende Dosen), n (%) | 10 (29,4) | 5 (14,3) |
| UE | 5 (14,7) | 1 (2,9) |
| Non-Compliance | 2 (5,9) | 2 (5,7) |
| Andere | 4 (11,8) | 2 (5,7) |
| Compliance-Rate gemäß CRF (%) | | |
| MW (SD) | 90,0 (20,7) | 96,5 (20,7) |
| Median (min; max) | 95,2 (9,3; 127) | 98,7 (30,9; 144) |

¹⁾ Vorbehandelte Kohorte bestehend aus Personen, die in Studie PEDFIC1 Odevixibat 40 µg/kg/Tag oder 120 µg/kg/Tag erhielten.

²⁾ Nicht vorbehandelte Kohorte bestehend aus Personen der Placebo-Gruppe von Studie PEDFIC2 und aus Kohorte 2.

Abkürzungen: CRF: Fallbericht-Bogen; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Begleitmedikationen

Tabelle 20: Begleitmedikationen in Studie PEDFIC2; FAS, Datenschnitt: 20.07.2020

| Studie PEDFIC2 Begleitmedikationen ¹⁾ nach ATC-Klasse ²⁾ (> 20% in einem Behandlungsarm) | Odevixibat 120 µg/kg/Tag | |
|--|---|---|
| | Vorbehandelt ³⁾ Kohorte 1 N = 34 | Nicht-vorbehandelt ⁴⁾ Kohorte 1 + 2 N = 35 |
| Personen mit mindestens 1 Begleitmedikation, n (%) | 34 (100) | 35 (100) |
| Gallensäuren und Derivate | 24 (70,6) | 31 (88,6) |
| Vitamin D und Analoga | 25 (73,5) | 26 (74,3) |
| Vitamin K | 21 (61,8) | 26 (74,3) |
| Andere Antibiotika ⁵⁾ | 16 (47,1) | 26 (74,3) |
| Andere Vitaminpräparate, rein | 21 (61,8) | 23 (65,7) |
| Anilide | 11 (32,4) | 7 (20,0) |
| Vitamin A, rein | 8 (23,5) | 10 (28,6) |
| Multivitamine, rein | 8 (23,5) | 7 (20,0) |
| Propionsäure-Derivate | 8 (23,5) | 4 (11,4) |

¹⁾ Begleitmedikationen waren jegliche Medikationen, die ab dem Tag des Therapiebeginns eingenommen wurden.

²⁾ WHO Drug Dictionary, Version März 2020.

³⁾ Vorbehandelte Kohorte bestehend aus Personen, die in Studie PEDFIC1 Odevixibat 40 µg/kg/Tag oder 120 µg/kg/Tag erhielten.

⁴⁾ Nicht vorbehandelte Kohorte bestehend aus Personen der Placebo-Gruppe von Studie PEDFIC2 und aus Kohorte 2.

⁵⁾ In allen Fällen handelt es sich um Rifampicin.

Abkürzungen: ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem; FAS: Full Analysis Set; WHO: World Health Organization.

Folgetherapien in Studie PEDFIC2 sind nicht dokumentiert, allerdings wurde die Studie bislang von sehr wenig Testpersonen beendet.

3.2 Mortalität

Todesfälle wurden in den Studien PEDFIC1 und PEDFIC2 im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst. Im Verlauf der Studie PEDFIC1 traten keine Todesfälle auf. Auch in Studie PEDFIC2 traten bis zum Datenschnitt vom 15.07.2020 keine Todesfälle auf.

3.3 Morbidität

Krankheitssymptomatik mittels Patiententagebuch (Albireo PRO/ObsRO)

Der Albireo ObsRO war von den betreuenden Personen für alle Testpersonen beider Studien täglich am Morgen und am Abend zu beantworten. Der Albireo PRO als selbstberichtete Version des elektronischen Tagebuchs sollte in beiden Studien von allen Personen ab einschließlich 8 Jahren beantwortet werden.

Die Ergebnisse für den Anteil der positiven Pruritus-Bewertungen über den 24-wöchigen Behandlungszeitraum für die morgendliche und abendliche Bewertung im fremdbewerteten Albireo ObsRO ist in Tabelle 21 dargestellt. Es liegen Daten für alle Testpersonen vor. Für die Anzahl fehlender Bewertungen, aufgrund von Therapieabbrüchen oder fehlenden Tagebucheinträgen, konnten keine

Angaben identifiziert werden. Der Anteil positiver Pruritus-Bewertungen, definiert als Pruritus-Wert ≤ 1 oder mindestens ein Rückgang um 1 Punkt im Vergleich zum gerundeten Baseline-Wert im Pruritus-Item des morgendlichen bzw. abendlichen Albireo ObsRO, war im Behandlungsarm Odevixibat 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ mit 58 % am höchsten, verglichen mit 48 % bzw. 29 % im Behandlungsarm Odevixibat 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ bzw. Placebo. Der Effekt gegenüber Placebo ist in beiden Interventionsarmen statistisch signifikant. Statistisch signifikante Effekte zugunsten der Odevixibat-Behandlungsarme zeigten sich auch für die Analysen auf Basis der ungerundeten Baseline-Werte, wobei der prozentuale Anteil positiver Pruritus-Bewertungen im Mittel in allen Behandlungsarmen geringer ist.

Für den primären Endpunkt „Anteil positiver Pruritus-Bewertungen anhand des Albireo ObsRO“ waren als weitere Untersuchung getrennte Auswertungen für die Pruritus-Werte am Morgen und am Abend geplant. Dabei zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Odevixibat 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ (LS Mean: 26,5 (95%-KI: [7,6; 45,5]), $p = 0,0035$) und 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ (LS Mean: 20,4 (95%-KI: [0,5; 40,3]), $p = 0,0222$) gegenüber Placebo für den morgendlichen Pruritus-Wert. In der Auswertung des abendlichen Pruritus-Werts stellte sich statistische Signifikanz im Vergleich zu Placebo lediglich für die Behandlungsgruppe 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ ein (LS Mean: 30,4 (95%-KI: [10,8; 49,9]), $p = 0,0015$) nicht jedoch für Behandlungsgruppe 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ (LS Mean: 19,8 (95%-KI: [-1,2; 40,7]), $p = 0,0319$) ein. Weitere Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt waren der Anteil der positiven Pruritus-Bewertungen bis zum letzten berichteten Tag (vor oder an Tag 168) und eine Auswertung unter Ausschluss von Personen mit einem durchschnittlichen morgendlichen oder abendlichen gerundeten Pruritus-Wert von 0 oder 1. In beiden Sensitivitätsanalysen zeigten sich ebenfalls statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Odevixibat 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ vs. Placebo und Odevixibat 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ vs. Placebo.

Subgruppenanalysen waren gemäß Studienprotokoll für den primären Endpunkt geplant. Interaktionstests liegen jedoch nicht vor.

Tabelle 21: Anteil positiver Pruritus-Bewertungen auf Patientenebene über den 24-wöchigen Behandlungszeitraum (betreuerbewertet) in Studie PEDFIC1; FAS, finaler Datenschnitt

| Studie PEDFIC1 Anteil positiver Pruritus-Bewertungen | Odevixibat 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ N = 23 | Odevixibat 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ N = 19 | Placebo N = 20 |
|--|---|--|---------------------------|
| n | 23 (100) | 19 (100) | 20 (100) |
| Anzahl der fehlenden Werte ⁴⁾ | k. A. | k. A. | k. A. |
| Morgendliche und abendliche Werte – gerundete Baseline-Werte⁵⁾ | | | |
| Anteil positiver Pruritus-Bewertungen ³⁾ je Testperson (%) | | | |
| MW (SD) | 58,3 (29,8) | 47,70 (35,4) | 28,7 (23,3) |
| LS Mean (SE) ¹⁾ , n (%) | 58,3 (8,6) | 51,8 (9,5) | 30,1 (9,1) |
| Differenz LS Mean (SE) ¹⁾ (Odevixibat vs. Placebo) | 28,2 | 21,7 | - |
| [95%-KI] ¹⁾ | [9,8; 46,6] | [1,9; 41,5] | - |
| p-Wert (einseitig) ²⁾ | 0,0016 | 0,0163 | - |
| Morgendliche und abendliche Werte – nicht-gerundete Baseline-Werte | | | |
| Anteil positiver Pruritus-Bewertungen ³⁾ je Testperson (%) | | | |
| MW (SD) | 51,0 (32,1) | 37,6 (36,7) | 19,0 (21,2) |
| LS Mean (SE) ¹⁾ , n (%) | 53,1 (8,9) | 42,8 (9,8) | 22,0 (9,4) |
| Differenz LS Mean (SE) ¹⁾ (Odevixibat vs. Placebo) | 31,2 | 20,8 | - |
| [95%-KI] ¹⁾ | [12,1, 50,3] | [0,4, 41,2] | - |
| p-Wert (einseitig) | 0,0009 | 0,0230 | - |

- 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 den primären Endpunkt liegt zusätzlich ein adjustierter einseitiger p-Wert vor. Bezogen auf die Einzeldosis ist der adjustierte p-Wert der Maximalwert des nicht adjustierten p-Werts für Odevixibat bei allen Dosen und des nicht adjustierten p-Werts der Einzeldosis. „Closed Testing Procedure“, wobei zunächst die Odevixibat-Behandlungsarme gegen Placebo getestet werden und daraufhin die Behandlungsarme getrennt gegen Placebo. Für den Vergleich Odevixibat 120 µg/kg/Tag gegen Placebo bleibt der p-Wert des nicht adjustierten Vergleichs ($p = 0,0163$) bestehen. Für den Vergleich Odevixibat 120 µg/kg/Tag wird dagegen der höhere p-Wert dem gepoolten Vergleich der Interventionsarme gegen Placebo ($p = 0,0019$) herangezogen. Der Effekt ist weiterhin statistisch signifikant.
- ³⁾ Eine positive Pruritus-Bewertung ist definiert als ein Pruritus-Wert ≤ 1 oder mindestens ein Rückgang um 1 Punkt im Vergleich zum gerundeten Baseline-Wert im Pruritus-Item des morgendlichen bzw. abendlichen Albireo ObsRO.
- ⁴⁾ Alle fehlenden geplanten Beurteilungen nach vorzeitigem Behandlungsabbruch werden als negative Pruritus-Beurteilungen gewertet. Alle geplanten Beurteilungen nach dem Tod oder der Einleitung von Rettungsmaßnahmen, wie z. B. einer Gallendiversion oder Lebertransplantation, werden ebenfalls als negative Pruritus-Beurteilungen gezählt. Alle fehlenden geplanten Beurteilungen vor den interkurrenten Ereignissen (d. h. vorzeitiger Behandlungsabbruch, Tod oder Einleitung einer Notfallbehandlungen) werden ebenfalls als negative Pruritus-Beurteilungen gezählt. Insgesamt gehen alle 336 morgendlichen und abendlichen Bewertungen, die während des 24-wöchigen Behandlungszeitraums geplant waren, in den Nenner der Endpunktdefinition ein. Wenn die letzte Juckreiz-Beurteilung eines Studienteilnehmers vor Tag 168 erfolgt, dann ist der Nenner „der letzte Berichtstag x 2“.
- ⁵⁾ Primärer Endpunkt der Studie PEDFIC1.

Abkürzungen: ANCOVA: Kovarianzanalyse; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; PFIC: Progressive familiäre intrahepatische Cholestase; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler;

Als weitere Operationalisierung des Anteils positiver Pruritus-Bewertungen im Albireo ObsRO sind in Tabelle 22 die Ergebnisse für die Anzahl der Personen mit einer positiven Pruritus-Bewertung in mindestens 50 % der Erhebungen angegeben. Dieses Kriterium wurde mit 17 (74 %) bzw. 9 (47 %) Personen häufiger in den Interventionsarmen verglichen mit Placebo (4 (20 %)) erreicht. Der Effekt war jedoch nur zugunsten von Odevixibat 40 µg/kg/Tag gegenüber Placebo statistisch signifikant.

Tabelle 22: Responder-Analyse Anzahl der Testpersonen mit positiver Pruritus-Bewertung bei mehr als 50 % der Erhebungen in Studie PEDFIC1; FAS, finaler Datenschnitt

| Studie PEDFIC1 | Odevixibat 40 µg/kg/Tag N = 23 | Odevixibat 120 µg/kg/Tag N = 19 | Placebo N = 20 | Odevixibat 40 µg/kg/Tag vs. Placebo | Odevixibat 120 µg/kg/Tag vs. Placebo |
|---|--------------------------------------|---------------------------------------|-------------------|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | RR [95%-KI] ¹⁾ p-Wert ²⁾ | RR [95%-KI] ¹⁾ p-Wert ²⁾ |
| Personen ≥ 50 % positive Pruritus- Bewertungen | 17 (73,9) | 9 (47,4) | 4 (20,0) | 3,9 [1,6; 9,6] 0,0018 | 2,4 [0,8; 6,8] 0,0537 |

¹⁾ Das KI wird basierend auf Greenland und Robins (1985) [17] berichtet, adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren unter Berücksichtigung der Pooling-Strategie. Der p-Wert wird aus dem 95%-KI berechnet.

²⁾ Einseitiger p-Wert.

³⁾ Eine positive Pruritus-Bewertung ist definiert als ein Pruritus-Wert ≤ 1 oder mindestens ein Rückgang um 1 Punkt im Vergleich zum gerundeten Baseline-Wert im Pruritus-Item des morgendlichen bzw. abendlichen Albireo ObsRO.

⁴⁾ Alle fehlenden geplanten Beurteilungen nach vorzeitigem Behandlungsabbruch werden als negative Pruritus-Beurteilungen gewertet. Alle geplanten Beurteilungen nach dem Tod oder der Einleitung von Rettungsmaßnahmen, wie z. B. einer Gallendiversion oder Lebertransplantation, werden ebenfalls als negative Pruritus-Beurteilungen gezählt. Alle fehlenden geplanten Beurteilungen vor den interkurrenten Ereignissen (d. h. vorzeitiger Behandlungsabbruch, Tod oder Einleitung einer Notfallbehandlungen) werden ebenfalls als negative Pruritus-Beurteilungen gezählt. Insgesamt gehen alle 336 morgendlichen und abendlichen Bewertungen, die während des 24-wöchigen Behandlungszeitraums geplant waren, in den Nenner der Endpunktdefinition ein. Wenn die letzte Juckreiz-Beurteilung eines Studienteilnehmers vor Tag 168 erfolgt, dann ist der Nenner „der letzte Berichtstag x 2“.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko.

In der Studie PEDFIC1 befanden sich lediglich 3 Personen (13 %) unter Odevixibat 40 µg/kg/Tag, 5 (26 %) unter Odevixibat 120 µg/kg/Tag und 2 (10 %) unter Placebo in der Alterskohorte ≥ 8 Jahre. Abgesehen von einer Testperson aus dem Behandlungsarm Odevixibat 40 µg/kg/Tag liegen Daten für Pruritus-Bewertungen als Selbstbericht (Albireo PRO) von allen Testpersonen dieser Alterskohorte vor. Der prozentuale Anteil positiver Pruritus-Beurteilungen innerhalb der 24-wöchigen Behandlungszeit (bezogen auf die gerundeten 14-tägigen Baseline-Werte) war im Behandlungsarm Odevixibat

40 µg/kg/Tag mit 69 % am höchsten, verglichen mit 48 % bzw. 32 % im Behandlungsarm Odevixibat 120 µg/kg/Tag bzw. Placebo. Der Effekt gegenüber Placebo ist in beiden Interventionsarmen nicht statistisch signifikant. Die Effektschätzer aus dem statistischen Modell erscheinen zum Teil nicht plausibel (Mittelwert positiver Pruritus-Bewertungen in der Placebo-Gruppe 32 %; LS Mean dagegen -11 %) und werden nicht dargestellt. Zudem ist die Auswertung aufgrund der geringen Fallzahl nicht aussagekräftig. Die getrennten Auswertungen für die Pruritus-Werte am Morgen und am Abend waren insgesamt ähnlich. Analysen auf Basis der ungerundeten Baseline-Werte wurden nicht durchgeführt.

Für die Studie PEDFIC2 liegen bis Woche 24 Daten einer Fremdbewertung von 26 (76 %) der vorbehandelten Personen und 16 (46 %) der nicht-vorbehandelten Personen vor, wie Tabelle 23 zeigt. Mit 32,6 vs. 57,9 % war der Anteil positiver Pruritus-Bewertungen bei der vorbehandelten Gruppe deutlich geringer verglichen mit nicht-vorbehandelten Personen. Aufgrund der hohen Anzahl an fehlenden Daten sind die Ergebnisse nur bedingt aussagekräftig. Die getrennte Auswertung von morgendlichem und abendlichem Pruritus-Wert waren konsistent. Für die ungerundeten Baseline-Werte liegen keine Auswertungen vor. Wie in Studie PEDFIC1 war die Anzahl der Personen mit einer Selbstbewertung (Albireo PRO) bis Woche 24 mit 3 von 5 Personen (60 %) (Alterskohorte ≥ 8 Jahre) in der vorbehandelten Gruppe und 3 von 10 Personen (30 %) in der nicht-vorbehandelten Gruppe gering und die Ergebnisse werden nicht dargestellt.

Tabelle 23: Anteil positiver Pruritus-Bewertungen auf Patientenebene über die ersten 24 Wochen des Behandlungszeitraums in Studie PEDFIC2; FAS, Datenschnitt: 20.07.2020

| Studie PEDFIC2 Anteil positiver Pruritus-Bewertungen | Odevixibat 120 µg/kg/Tag | |
|--|---|---|
| | Vorbehandelt ¹⁾ Kohorte 1 N = 34 | Nicht-vorbehandelt ²⁾ Kohorte 1 + 2 N = 35 |
| n (%) | 26 (76) | 16 (46) |
| Anzahl der imputierten Werte ⁴⁾ | k. A. | k. A. |
| Morgendliche und abendliche Werte – gerundete Baseline-Werte | | |
| Anteil positiver Pruritus-Bewertungen ³⁾ je Person (%) MW (SE) | 32,6 (6,51) | 57,9 (9,4) |
| Morgendliche und abendliche Werte – ungerundete Baseline-Werte | | |
| Anteil positiver Pruritus-Bewertungen ³⁾ je Person (%) MW (SE) | k. A. | k. A. |

¹⁾ Vorbehandelte Kohorte bestehend aus Personen, die in Studie PEDFIC1 Odevixibat 40 µg/kg/Tag oder 120 µg/kg/Tag erhielten.

²⁾ Nicht vorbehandelte Kohorte bestehend aus Personen der Placebo-Gruppe von Studie PEDFIC2 und aus Kohorte 2.

³⁾ Eine positive Pruritus-Bewertung ist definiert als ein Pruritus-Wert ≤ 1 oder mindestens ein Rückgang um 1 Punkt im Vergleich zum gerundeten Baseline-Wert im Pruritus Item des morgendlichen bzw. abendlichen Albireo ObsRO.

⁴⁾ Alle fehlenden geplanten Beurteilungen nach vorzeitigem Behandlungsabbruch werden als negative Pruritus-Bewertungen gewertet. Alle geplanten Beurteilungen nach dem Tod oder der Einleitung von Rettungsmaßnahmen, wie z. B. einer Gallendiversion oder Lebertransplantation, werden ebenfalls als negative Pruritus-Bewertungen gezählt. Alle fehlenden geplanten Beurteilungen vor den interkurrenten Ereignissen (d. h. vorzeitiger Behandlungsabbruch, Tod oder Einleitung einer Notfallbehandlungen) werden ebenfalls als negative Pruritus-Bewertungen gezählt. Insgesamt gehen alle 336 morgendlichen und abendlichen Bewertungen, die während des 24-wöchigen Behandlungszeitraums geplant waren, in den Nenner der Endpunktdefinition ein. Wenn die letzte Juckreiz-Bewertung eines Studienteilnehmers vor Tag 168 erfolgt, dann ist der Nenner „der letzte Berichtstag x 2“.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; SE: Standardfehler.

Globaler Eindruck der Symptomveränderung und -schwere

Analog zum Patiententagebuch war ein Selbstbericht der Symptomschwere bzw.-veränderung bei Testpersonen ab einschließlich 8 Jahren geplant. Für die Veränderung der Schwere des Juckreizes von Baseline zu Woche 24 liegen Daten für lediglich 1 Person aus dem Behandlungsarm Odevixibat 40 µg/kg/Tag vor und für 4 bzw. 2 Personen aus dem Behandlungsarm Odevixibat 120 µg/kg/Tag bzw. dem Placebo-Arm. Aufgrund der geringen Fallzahlen in Studie PEDFIC1 werden die Daten des Selbstberichts auch für diesen Endpunkt nicht als aussagekräftig eingeschätzt und nicht dargestellt.

Für die Nutzenbewertung wird primär auf den globalen Eindruck der Symptomschwere (betreuerbewertet) bzw. deren Veränderung von Baseline zu Woche 24 abgestellt. Adäquate statistische Auswertungen liegen nicht vor, weshalb die Daten zur Symptomschwere lediglich deskriptiv in Tabelle 24 dargestellt werden. Die Rücklaufquoten bezogen auf das FAS liegen letztmalig bei der Erhebung zu Woche 12 über 70 %; zu Woche 24 liegen sie jeweils knapp darunter. Verglichen mit Baseline wurden in den Interventionsgruppen häufiger „keine“ oder „wenige bzw. milde“ Symptome bei den Testpersonen berichtet.

Tabelle 24: Globale Einschätzung der Symptomschwere (betreuerbewertet) in Studie PEDFIC1; FAS¹, finaler Datenschnitt

| Studie PEDFIC1 Globale Einschätzung der Symptomschwere | Odevixibat 40 µg/kg/Tag N = 23 | Odevixibat 120 µg/kg/Tag N = 19 | Placebo N = 20 |
|---|--------------------------------------|---------------------------------------|-------------------|
| Symptom: Jucken/Kratzen | | | |
| Baseline, n (%) ² | 23 (100) | 16 (84,2) | 19 (95,0) |
| keine | 0 | 0 | 0 |
| wenig/mild | 0 | 0 | 0 |
| moderat | 5 (21,7) | 4 (25,0) | 3 (15,8) |
| schwer | 12 (52,2) | 8 (50,0) | 12 (63,2) |
| sehr schwer | 6 (26,1) | 4 (25,0) | 4 (21,1) |
| Woche 12, n (%) ² | 21 (91,3) | 15 (78,9) | 18 (90,0) |
| keine | 2 (9,5) | 2 (13,3) | 0 |
| wenig/mild | 8 (38,1) | 5 (33,3) | 1 (5,6) |
| moderat | 5 (23,8) | 3 (20,0) | 5 (27,8) |
| schwer | 4 (19,0) | 3 (20,0) | 5 (27,8) |
| sehr schwer | 2 (9,5) | 2 (13,3) | 7 (38,9) |
| Woche 24, n (%) ² | 16 (69,6) | 13 (68,4) | 13 (65,0) |
| keine | 3 (18,8) | 3 (23,1) | 0 |
| wenig/mild | 4 (25,0) | 2 (15,4) | 3 (23,1) |
| moderat | 4 (25,0) | 3 (23,1) | 4 (30,8) |
| schwer | 5 (31,3) | 3 (23,1) | 3 (23,1) |
| sehr schwer | 0 | 2 (15,4) | 3 (23,1) |

| Studie PEDFIC1 Globale Einschätzung der Symptomschwere | Odevixibat 40 µg/kg/Tag N = 23 | Odevixibat 120 µg/kg/Tag N = 19 | Placebo N = 20 |
|---|--------------------------------------|---------------------------------------|-------------------|
| Symptom: Schlaf | | | |
| Baseline, n (%) ²⁾ | 23 (100) | 16 (84,2) | 19 (95,0) |
| keine | 0 | 0 | 0 |
| wenig/mild | 0 | 0 | 1 (5,3) |
| moderat | 4 (17,4) | 4 (25,0) | 4 (21,1) |
| schwer | 12 (52,2) | 6 (37,5) | 8 (42,8) |
| sehr schwer | 7 (30,4) | 6 (37,5) | 6 (31,6) |
| Woche 12, n (%) ²⁾ | 21 (91,3) | 15 (78,9) | 18 (90,0) |
| keine | 4 (19,0) | 5 (33,3) | 1 (5,6) |
| wenig/mild | 8 (38,1) | 1 (6,7) | 0 |
| moderat | 3 (14,3) | 4 (26,7) | 7 (38,9) |
| schwer | 4 (19,0) | 2 (13,3) | 3 (16,7) |
| sehr schwer | 2 (9,5) | 3 (20,0) | 7 (38,9) |
| Woche 24, n (%) ²⁾ | 16 (69,6) | 13 (68,4) | 13 (65,0) |
| keine | 3 (18,8) | 4 (30,8) | 2 (15,4) |
| wenig/mild | 5 (31,3) | 2 (15,4) | 3 (23,1) |
| moderat | 6 (37,5) | 5 (38,5) | 3 (23,1) |
| schwer | 1 (6,3) | 0 | 1 (7,7) |
| sehr schwer | 1 (6,3) | 2 (15,4) | 4 (30,8) |

¹⁾ FAS entspricht einer ITT-Population, da alle randomisierten Testpersonen ihre zugewiesene Therapie erhielten.

²⁾ Rücklaufquote bezogen auf das FAS. Der Anteil der jeweiligen Ausprägung („keine“ bis „sehr schwer“) ist bezogen auf alle Testpersonen mit Rücklauf zum jeweiligen Zeitpunkt.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat.

Da es sich bei Studie PEDFIC2 um eine laufende Studie handelt, in der bis zum Interim-Datenschnitt vom 20.07.2020 nur ein Teil der Testpersonen mindestens 24 Wochen behandelt wurde (der Median für die nicht-vorbehandelten Testpersonen liegt bei 21 Wochen), werden die Daten zur globalen Einschätzung der Symptomschwere als nicht aussagekräftig erachtet.

Chirurgische Eingriffe

Im Rahmen der Studie PEDFIC1 wurden keine chirurgischen Gallendiversionen oder Lebertransplantationen durchgeführt.

Bis zum Interim-Datenschnitt vom 20.07.2020 wurden 2 Personen mit PFIC2 (entspricht 2,5 % der behandlungsnaiven Teilpopulation) der Studie PEDFIC2 einem chirurgischen Eingriff unterzogen, die zuvor in Studie PEDFIC1 Placebo erhielten. In einem Fall handelte es sich um eine chirurgische Gallendiversion, im anderen Fall unterzog sich die Testperson einer elektiven Lebertransplantation.

Wachstumsdefizit

Veränderungen im Wachstum zu Woche 12 und 24 im Vergleich zu Baseline wurden unter Verwendung standardisierter Wachstumskurven (z-Werte und SD des 50. Perzentils) ausgewertet. Folgende Parameter wurden in die Auswertungen in Tabelle 25 einbezogen: Größe (z-Wert), Gewicht (z-Wert) und BMI (z-Wert).

Zu Baseline zeigten sich für alle Behandlungsgruppen Wachstumsdefizite bei Größe und Gewicht. Für keinen der Wachstumsparameter zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Interventionsarmen und Placebo, weder zu Woche 12 noch zu Woche 24. In den Analysen für Größe und Gewicht zeigte sich zwar ein numerischer Vorteil für Odevixibat 40 µg/kg/Tag vs. Placebo, der

die statistische Signifikanz aber jeweils knapp nicht erreichte. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Defizite bei Größe und Gewicht im Odevixibat-Arm zu Baseline deutlich geringer ausgeprägt waren. Darüber hinaus lagen im Placebo-Arm zu Woche 24 Ergebnisse von lediglich 60 % der Testpersonen vor.

Tabelle 25: Veränderung der Wachstumsparameter über den 24-wöchigen Behandlungszeitraum in Studie PEDFIC1; FAS, finaler Datenschnitt

| Studie PEDFIC1 Veränderung der Wachstumsparameter | Odevixibat 40 µg/kg/Tag N = 23 | Odevixibat 120 µg/kg/Tag N = 19 | Placebo N = 20 |
|--|--------------------------------------|---------------------------------------|-------------------|
| Größe (z-Wert)¹⁾ | | | |
| Baseline, n (%) | 23 (100,0) | 19 (100,0) | 20 (100,0) |
| MW (SD) | -1,45 (1,29) | -2,09 (1,62) | -2,26 (1,52) |
| Veränderung zu Woche 12, n (%) | 22 (95,7) | 16 (84,2) | 18 (90,0) |
| LS Mean (SE) ²⁾ | 0,02 (0,12) | -0,12 (0,14) | -0,10 (0,14) |
| Differenz LS Mean ²⁾ (Odevixibat vs. Placebo) | 0,12 | -0,03 | - |
| [95%-KI] ²⁾ | [-0,19; 0,42] | [-0,34; 0,29] | - |
| p-Wert (einseitig) ²⁾ | 0,2234 | 0,5669 | - |
| Veränderung zu Woche 24, n (%) | 17 (73,9) | 15 (78,9) | 12 (60,0) |
| LS Mean (SE) ²⁾ | 0,10 (0,13) | -0,07 (0,14) | -0,22 (0,14) |
| Differenz LS Mean ²⁾ (Odevixibat vs. Placebo) | 0,32 | 0,15 | - |
| [95%-KI] ²⁾ | [0,00; 0,65] | [-0,18; 0,48] | - |
| p-Wert (einseitig) ²⁾ | 0,0255 | 0,1804 | - |
| Gewicht (z-Wert)¹⁾ | | | |
| 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) |
| Veränderung zu Woche 12, n (%) | 22 (95,7) | 16 (84,2) | 18 (90,0) |
| LS Mean (SE) ²⁾ | 0,17 (0,08) | -0,08 (0,09) | 0,03 (0,09) |
| Differenz LS Mean ²⁾ (Odevixibat vs. Placebo) | 0,14 | -0,11 | - |
| [95%-KI] ²⁾ | [-0,07; 0,35] | [-0,33; 0,11] | - |
| p-Wert (einseitig) ²⁾ | 0,0928 | 0,8307 | - |
| Veränderung zu Woche 24, n (%) | 18 (78,3) | 15 (78,9) | 12 (60,0) |
| LS Mean (SE) ²⁾ | 0,26 (0,11) | 0,05 (0,11) | -0,02 (0,12) |
| Differenz LS Mean ²⁾ (Odevixibat vs. Placebo) | 0,28 | 0,08 | - |
| [95%-KI] ²⁾ | [-0,01; 0,57] | [-0,22; 0,37] | - |
| p-Wert (einseitig) ²⁾ | 0,0277 | 0,3037 | - |
| BMI (z-Wert)¹⁾ | | | |
| 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) |
| Veränderung zu Woche 12, n (%) | 22 (95,7) | 16 (84,2) | 18 (90,0) |
| LS Mean (SE) ²⁾ | 0,22 (0,14) | 0,01 (0,15) | 0,08 (0,14) |
| Differenz LS Mean ²⁾ (Odevixibat vs. Placebo) | 0,14 | -0,07 | - |
| [95%-KI] ²⁾ | [-0,19; 0,47] | [-0,42; 0,28] | - |
| p-Wert (einseitig) ²⁾ | 0,1952 | 0,6602 | - |
| Veränderung zu Woche 24, n (%) | 17 (73,9) | 15 (78,9) | 12 (60,0) |
| LS Mean (SE) ²⁾ | 0,26 (0,15) | 0,11 (0,16) | 0,13 (0,17) |
| Differenz LS Mean ²⁾ (Odevixibat vs. Placebo) | 0,13 | -0,02 | - |
| [95%-KI] ²⁾ | [-0,27; 0,54] | [-0,44; 0,39] | - |
| p-Wert (einseitig) ²⁾ | 0,2590 | 0,5440 | - |

- ¹⁾ Bestimmung der Wachstumsdefizite unter Verwendung einer standardisierten Wachstumskurve (z-Werte und SD des 50. Perzentils). Berechnung mittels Software oder Methoden von der CDC-Website für Testpersonen im Alter von ≥ 2 Jahren und von der WHO-Website für Testpersonen im Alter von < 2 Jahren.
- ²⁾ Die Analyse basierte auf einem MMRM mit Wachstumsparameter zu Baseline als Kovariate und Behandlungsgruppe, Studienvisite, Behandlung x Visite-Interaktion, Behandlung x Baseline-Interaktion und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten unter Verwendung der beobachteten Daten.

Abkürzungen: CDC: Centers for Disease Control and Prevention; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MW: Mittelwert; PFIC: Progressive familiäre intrahepatische Cholestase; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; WHO: World Health Organization.

Die Auswertung der Wachstumsparameter in Studie PEDFIC2 erfolgte rein deskriptiv und war für die Wochen 24, 48 und 72 a priori geplant. Baseline war definiert als letzter Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation in Studie PEDFIC2, was für Testpersonen der Kohorte 1 auch die letzte Untersuchung in Studie PEDFIC1 gewesen sein konnte. Wachstumsdefizite bei Größe und Gewicht waren zu Baseline ausgeprägter bei nicht-vorbehandelten Patientinnen und Patienten. Bei Studie PEDFIC2 handelt es sich um eine laufende Studie. Bis zum Interim-Datenschnitt vom 20.07.2020 wurde nur ein Teil der Personen mindestens 24 Wochen behandelt (der Median für die nicht-vorbehandelten Personen liegt bei 21 Wochen). Daher werden die Daten zum Wachstum zu Woche 24 als nicht aussagekräftig erachtet und nicht dargestellt.

3.4 Lebensqualität

In Tabelle 26 sind die Rücklaufquoten des PedsQL für die Studie PEDFIC1 zum finalen Datenschnitt für die Veränderung von Baseline zu Woche 24 abgebildet. Gemäß Studienunterlagen waren Auswertungen ausschließlich für die Teilpopulation ≥ 5 Jahre vorgesehen. Diese Population bestand jedoch lediglich aus 7 bzw. 9 Personen in den Odevixibat-Behandlungsarmen und 4 Personen im Placebo-Arm. Die Rücklaufquoten des Selbstberichts durch die Patientinnen und Patienten im Alter ≥ 5 Jahre liegt für jeden Behandlungsarm unter 70 %. Da für diese Altersgruppe ein Selbstbericht plausibel erscheint, wird dieser präferiert.

Bezogen auf die Gesamtpopulation werden dem entsprechend weder für die Selbst- noch die Fremdbewertungen die erforderlichen Rückläufe von mindestens 70 % erzielt. In der für den Fremdbbericht als adäquat erachteten Population der Kleinkinder im Alter von 2 bis 4 Jahren liegen weder Daten zur Abschätzung der Rücklaufquoten noch separate Ergebnisdaten vor.

Tabelle 26: Rücklaufquote des PedsQL zu Woche 24 in Studie PEDFIC1; FAS, finaler Datenschnitt

| Studie PEDFIC1 Rücklaufquote des PedsQL | Rücklaufquote ¹⁾ | | |
|--|-------------------------------------|--------------------------------------|------------------|
| | Odevixibat 40 µg/kg/Tag n (%) | Odevixibat 120 µg/kg/Tag n (%) | Placebo n (%) |
| Teilpopulation Testpersonen ≥ 5 Jahre | N = 7 | N = 9 | N = 4 |
| PedsQL-Gesamtwert – selbstberichtet | 2 (28,6) | 4 (44,4) | 2 (50,0) |
| PedsQL-Gesamtwert – fremdberichtet | 6 (85,7) | 6 (66,7) | 4 (100) |
| Gesamtpopulation | N = 23 | N = 19 | N = 20 |
| PedsQL-Gesamtwert – selbstberichtet | 2 (8,7) | 4 (21,1) | 2 (10,0) |
| PedsQL-Gesamtwert – fremdberichtet | 13 (56,5) | 9 (47,4) | 10 (50,0) |

¹⁾ Rücklaufquote bezogen auf Personen mit Daten für die Veränderung von Baseline zu Woche 24.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.

Das Problem niedrigerer bzw. unklarer Rücklaufquoten führt auch bei Studie PEDFIC2 dazu, dass die Ergebnisse des PedsQL nicht in der Nutzenbewertung dargestellt werden. Für die selbstberichtete Version des PedsQL bei Kindern ≥ 5 Jahren liegen zum Interim-Datenschnitt vom 15.07.2020 Daten für die Veränderung zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline nur für 2 Personen aus der vorbehandelten und für 3 Personen aus der nicht-vorbehandelten Kohorte vor, von insgesamt 11 bzw. 14 Kindern im Alter von ≥ 5 Jahren in der Studie.

Rückläufe für eine Veränderung von Baseline zu Woche 24 im fremdberichteten PedsQL bestehen nur für 11 (32 %) bzw. 10 (29 %) der vorbehandelten bzw. nicht-vorbehandelten Patientinnen und Patienten. Die exakte Rücklaufquote kann jedoch nicht errechnet werden, da unklar ist, wie viele Testpersonen ≥ 2 Jahre sind.

3.5 Sicherheit

Studie PEDFIC1

UE wurden ab Beginn der Behandlung erfasst und mit MedDRA (Version 23.0) kodiert. Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, die dem FAS entspricht, da alle Testpersonen in der Studie die Therapie erhielten, auf die sie randomisiert wurden. Die mediane Behandlungsdauer war mit knapp 24 Wochen in allen Behandlungsgruppen vergleichbar. Aufgrund der Unklarheiten bei dem post hoc verwendeten statistischen Modell und den nicht als adäquat eingeschätzten einseitigen p-Werten, werden die RR mit 95%-KI lediglich ergänzend im Anhang dargestellt. Zwischen 83 und 85 % der Testpersonen in den Studienarmen erlitten mindestens ein UE. Unter Placebo traten bei 5 Personen (25 %) SUE auf, im Behandlungsarm Odevixibat 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ dagegen nur bei 3 Personen (16 %) und bei keiner im Behandlungsarm Odevixibat 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$. Lediglich 1 Therapieabbruch aufgrund von UE trat in Studie PEDFIC1 im Behandlungsarm Odevixibat 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ auf.

Tabelle 27: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in Studie PEDFIC1; Sicherheitspopulation, finaler Datenschnitt

| Studie PEDFIC1 Zusammenfassung der UE (Personen mit ≥ 1 Ereignis) | Odevixibat 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ N = 23 n (%) | Odevixibat 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ N = 19 n (%) | Placebo N = 20 n (%) |
|--|---|--|-------------------------------------|
| UE | 19 (82,6) | 16 (84,2) | 17 (85,0) |
| Schwere UE | 1 (4,3) | 2 (10,5) | 2 (10,0) |
| SUE | 0 | 3 (15,8) | 5 (25,0) |
| Therapieabbruch aufgrund von UE | 0 | 1 (5,3) | 0 |

Abkürzungen: (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Studie PEDFIC2

UE wurden ab Behandlungsbeginn in Studie PEDFIC2 erfasst und mit MedDRA (Version 23.0) kodiert. Fortbestehende UE der Kohorte 1 aus Studie PEDFIC1 wurden in den Auswertungen nicht berücksichtigt, außer sie verschlimmerten sich nach Meinung des Prüfpersonals. Die Auswertung der UE erfolgte auf Basis des FAS. Für die Nutzenbewertung wird der Interim-Datenschnitt vom 15.07.2020 berücksichtigt. Die mediane Expositionsdauer bis zu diesem Zeitpunkt unterscheidet sich mit 44 Wochen bei den vorbehandelten Personen aus Kohorte 1 und 21 Wochen für nicht-vorbehan-

delte Personen deutlich. Mit 43 vs. 29 Wochen war der Unterschied in der mittleren Behandlungsdauer etwas weniger ausgeprägt.

Wie Tabelle 28 zu entnehmen ist, traten UE bei 28 (82 %) der vorbehandelten und 22 (63 %) der nicht-vorbehandelten Personen auf. Schwere UE, SUE und Therapieabbrüche aufgrund von UE waren dagegen häufiger bei der nicht-vorbehandelten Population zu verzeichnen.

Tabelle 28: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in Studie PEDFIC2; FAS, Datenschnitt: 15.07.2020

| Studie PEDFIC2 Zusammenfassung der UE (Personen mit ≥ 1 Ereignis) | Odevixibat 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ | |
|---|--|--|
| | Vorbehandelt ¹⁾ Kohorte 1 N = 34 n (%) | Nicht-vorbehandelt ²⁾ Kohorte 1 + 2 N = 35 n (%) |
| UE | 28 (82,4) | 22 (62,9) |
| Schwere UE | 1 (2,9) | 4 (11,4) |
| SUE | 0 | 4 (11,4) |
| Therapieabbruch aufgrund von UE | 0 | 3 (8,6) |

¹⁾ Vorbehandelte Kohorte bestehend aus Personen, die in Studie PEDFIC1 Odevixibat 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ oder 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ erhielten.

²⁾ Nicht vorbehandelte Kohorte bestehend aus Personen der Placebo-Gruppe von Studie PEDFIC2 und aus Kohorte 2.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse

Studie PEDFIC1

Tabelle 29: UE mit Inzidenz ≥ 10 % nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Terms in Studie PEDFIC1; Sicherheitspopulation, finaler Datenschnitt

| Studie PEDFIC1 UE mit Inzidenz ≥ 10 % | Odevixibat 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ N = 23 | Odevixibat 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ N = 19 | Placebo N = 20 |
|--|---|--|-------------------|
| <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i> | <i>n (%)</i> | <i>n (%)</i> | <i>n (%)</i> |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 11 (47,8) | 11 (57,9) | 12 (60,0) |
| Infektion der oberen Atemwege | 3 (13,0) | 5 (26,3) | 3 (15,0) |
| Harnwegsinfektion | 1 (4,3) | 1 (5,3) | 3 (15,0) |
| Nasopharyngitis | 1 (4,3) | 2 (10,5) | 1 (5,0) |
| Grippe | 0 | 1 (5,3) | 2 (10,0) |
| H1N1-Influenza | 0 | 0 | 2 (10,0) |
| Otitis media | 0 | 2 (10,0) | 0 |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 14 (60,9) | 8 (42,1) | 6 (30,0) |
| Diarrhö | 9 (39,1) | 4 (21,1) | 1 (5,0) |
| Erbrechen | 4 (17,4) | 3 (15,8) | 0 |
| Obstipation | 0 | 0 | 4 (20,0) |

| Studie PEDFIC1 UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ | Odevixibat 40 $\mu\text{g/kg/Tag}$ N = 23 | Odevixibat 120 $\mu\text{g/kg/Tag}$ N = 19 | Placebo N = 20 |
|---|---|--|-------------------|
| <i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i> | <i>n (%)</i> | <i>n (%)</i> | <i>n (%)</i> |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 9 (39,1) | 5 (26,3) | 5 (25,0) |
| Fieber | 7 (30,4) | 5 (26,3) | 5 (25,0) |
| Untersuchungen | 7 (30,4) | 8 (42,1) | 4 (20,0) |
| Alanin-Aminotransferase erhöht | 3 (13,0) | 3 (15,8) | 1 (5,0) |
| Bilirubin im Blut erhöht | 3 (13,0) | 2 (10,5) | 2 (10,0) |
| Alkalische Phosphatase im Blut erhöht | 1 (4,3) | 2 (10,5) | 1 (5,0) |
| Kreatinphosphokinase im Blut erhöht | 0 | 1 (5,3) | 2 (10,0) |
| Leukozytenzahl erhöht | 0 | 0 | 2 (10,0) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 3 (13,0) | 4 (21,1) | 4 (20,0) |
| Husten | 0 | 2 (10,5) | 3 (15,0) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | 3 (13,0) | 2 (10,5) | 6 (30,0) |
| Ausschlag | 0 | 0 | 3 (15,0) |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 2 (8,7) | 0 | 5 (25,0) |
| Kratzer | 1 (4,3) | 0 | 2 (10,0) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 0 | 3 (15,8) | 3 (15,0) |
| Vitamin-D-Mangel | 0 | 2 (10,5) | 1 (5,0) |
| Psychiatrische Erkrankungen | 0 | 1 (5,3) | 3 (15,0) |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 0 | 2 (10,5) | 1 (5,0) |
| Splenomegalie | 0 | 2 (10,5) | 0 |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | 0 | 2 (10,5) | 1 (5,0) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 0 | 2 (10,5) | 1 (5,0) |

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Studie PEDFIC2

Tabelle 30: UE mit Inzidenz ≥ 10 % nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Terms in Studie PEDFIC2; FAS, Datenschnitt: 15.07.2020

| Studie PEDFIC1 UE mit Inzidenz ≥ 10 % | Odevixibat 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ | |
|---|---|---|
| | Vorbehandelt ¹⁾ Kohorte 1 N = 34 | Nicht-vorbehandelt ²⁾ Kohorte 1 + 2 N = 35 |
| <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i> | <i>n (%)</i> | <i>n (%)</i> |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 18 (52,9) | 9 (25,7) |
| Infektion der oberen Atemwege | 9 (26,5) | 5 (14,3) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 11 (32,4) | 9 (25,7) |
| Diarrhö | 6 (17,6) | 0 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 8 (23,5) | 6 (17,1) |
| Fieber | 7 (20,6) | 6 (17,1) |
| Untersuchungen | 11 (32,4) | 10 (28,6) |
| Bilirubin im Blut erhöht | 4 (11,8) | 5 (14,3) |
| INR erhöht | 2 (5,9) | 4 (11,4) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 10 (29,4) | 5 (14,3) |
| Husten | 8 (23,5) | 2 (5,7) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | 8 (23,5) | 3 (8,6) |
| Pruritus | 4 (11,8) | 2 (5,7) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 6 (17,6) | 4 (11,4) |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 5 (14,7) | 3 (8,6) |
| Leber- und Gallenerkrankungen | 4 (11,8) | 4 (11,4) |

¹⁾ Vorbehandelte Kohorte bestehend aus Personen, die in Studie PEDFIC1 Odevixibat 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ oder 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ erhielten.

²⁾ Nicht vorbehandelte Kohorte bestehend aus Personen der Placebo-Gruppe von Studie PEDFIC2 und aus Kohorte 2.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; INR: International Normalized Ratio; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwere unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen

Studie PEDFIC1

Tabelle 31: Schwere UE mit Inzidenz $\geq 5\%$ nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Terms in Studie PEDFIC1; Sicherheitspopulation, finaler Datenschnitt

| Studie PEDFIC1 Schwere UE mit Inzidenz $\geq 5\%$ | Odevixibat 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ N = 23 | Odevixibat 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ N = 19 | Placebo N = 20 |
|---|---|--|-------------------|
| <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i> | <i>n (%)</i> | <i>n (%)</i> | <i>n (%)</i> |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 0 | 0 | 2 (10,0) |
| Hand-Fuß-Mund-Krankheit | 0 | 0 | 1 (5,0) |
| Grippe | 0 | 0 | 1 (5,0) |
| Untersuchungen | 1 (4,3) | 1 (5,3) | 0 |
| Leberfunktionstest erhöht | 0 | 1 (5,3) | 0 |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 0 | 1 (5,3) | 1 (5,0) |
| Dehydratation | 0 | 1 (5,3) | 0 |
| Gewichtszunahme unzureichend | 0 | 0 | 1 (5,0) |
| Herzerkrankungen | 0 | 1 (5,3) | 0 |
| Tachykardie supraventrikulär | 0 | 1 (5,3) | 0 |
| Psychiatrische Erkrankungen | 0 | 0 | 1 (5,0) |
| Schlaflosigkeit | 0 | 0 | 1 (5,0) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | 0 | 0 | 1 (5,0) |
| Pruritus | 0 | 0 | 1 (5,0) |
| Chirurgische und medizinische Eingriffe | 0 | 1 (5,3) | 0 |
| Katheterablation | 0 | 1 (5,3) | 0 |

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Studie PEDFIC2

Schwere UE mit Inzidenz $\geq 5\%$ nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Terms traten in Studie PEDFIC2 nur für die Systemorganklasse „Untersuchungen“ und den Preferred Term „Alanin-Aminotransferase erhöht“ auf. Bei 2 Personen (5,7 %) aus der nicht-vorbehandelten Kohorte trat dieses UE auf, jedoch für keine Person aus der vorbehandelten Kohorte.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen

Studie PEDFIC1

Tabelle 32: SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Terms in Studie PEDFIC1; Sicherheitspopulation, finaler Datenschnitt

| Studie PEDFIC1 SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ | Odevixibat 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ N = 23 | Odevixibat 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ N = 19 | Placebo N = 20 |
|---|---|--|-------------------|
| <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i> | <i>n (%)</i> | <i>n (%)</i> | <i>n (%)</i> |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 0 | 1 (5,3) | 4 (20,0) |
| Harnwegsinfektion | 0 | 1 (5,3) | 1 (5,0) |
| Gastroenteritis durch Adenovirus | 0 | 0 | 1 (5,0) |
| H1N1-Influenza | 0 | 0 | 1 (5,0) |
| Grippe | 0 | 0 | 1 (5,0) |
| Virusinfektion | 0 | 0 | 1 (5,0) |
| Virale Infektion der oberen Atemwege | 0 | 0 | 1 (5,0) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | 0 | 0 | 2 (10,0) |
| Neurodermitis | 0 | 0 | 1 (5,0) |
| Pruritus | 0 | 0 | 1 (5,0) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 0 | 1 (5,3) | 1 (5,0) |
| Dehydratation | 0 | 1 (5,3) | 0 |
| Gewichtszunahme unzureichend | 0 | 0 | 1 (5,0) |
| Herzerkrankungen | 0 | 1 (5,3) | 0 |
| Tachykardie supraventrikulär | 0 | 1 (5,3) | 0 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 0 | 0 | 1 (5,0) |
| Fieber | 0 | 0 | 1 (5,0) |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 0 | 0 | 1 (5,0) |
| Hämatom der Ohrmuschel | 0 | 0 | 1 (5,0) |
| Untersuchungen | 0 | 1 (5,3) | 0 |
| Leberfunktionstest erhöht | 0 | 1 (5,3) | 0 |
| Psychiatrische Erkrankungen | 0 | 0 | 1 (5,0) |
| Schlaflosigkeit | 0 | 0 | 1 (5,0) |

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

Studie PEDFIC2

SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Terms traten in Studie PEDFIC2 nur für die Systemorganklasse „Leber- und Gallenerkrankungen“ bei 2 Personen (5,7 %) aus der nicht-vorbehandelten Kohorte auf.

Therapieabbruch aufgrund von UE

In Studie PEDFIC1 wurde 1 Therapieabbruch aufgrund des Preferred Terms „Diarrhö“ in der Behandlungsgruppe Odevixibat 120 µg/kg/Tag dokumentiert. Therapieabbrüche aufgrund von UE waren in Studie PEDFIC2 zurückzuführen auf die UE „Cholesterase“ (n = 1), „Akute Pankreatitis“ (n = 1; chronische Pankreatitis in der medizinischen Geschichte), „Splénomegalie“, „Gelbsucht“, „Hypophagie“ und „Gewichtsverlust“ (n = 1).

UE von besonderem Interesse

Studie PEDFIC1

Tabelle 33: UE von besonderem Interesse in Studie PEDFIC1; Sicherheitspopulation, finaler Datenschnitt

| Studie PEDFIC1 UE von besonderem Interesse (Personen mit ≥ 1 Ereignis) | Odevixibat 40 µg/kg/Tag N = 23 n (%) | Odevixibat 120 µg/kg/Tag N = 19 n (%) | Placebo N = 20 n (%) |
|--|---|--|----------------------------|
| Leberbezogene UE ¹⁾ | 5 (21,7) | 6 (31,6) | 4 (20,0) |
| Leberbezogene UE beurteilt durch DSMB ²⁾ | 9 (39,1) | 9 (47,4) | 6 (30,0) |
| Bezug zur zugrundeliegenden Erkrankung | 8 (34,8) | 9 (47,4) | 6 (30,0) |
| Anderer Grund | 1 (4,3) | 0 | 0 |
| Studienmedikation | 0 | 0 | 0 |
| Vermutete UE arzneimittelinduzierter Leberschäden ³⁾ | 9 (39,1) | 9 (47,4) | 6 (30,0) |
| Bezug zur zugrundeliegenden Erkrankung | 8 (34,8) | 9 (47,4) | 6 (30,0) |
| Anderer Grund | 1 (4,3) | 0 | 0 |
| Studienmedikation | 0 | 0 | 0 |
| Leberdekompensation ³⁾ | 0 | 0 | 0 |
| Schwere hepatotoxisch UE ⁴⁾ | 0 | 0 | 0 |
| Klinisch signifikante Diarrhö | 1 (4,3) | 1 (5,3) | 1 (5,0) |
| Mangel an fettlöslichen Vitaminen ⁵⁾ | 0 | 0 | 0 |

¹⁾ Gemäß Prüfpersonal.

²⁾ Beurteilt durch das DSMB.

³⁾ Prüfung durch das DSMB. Für die Definition der Ereignisse, die dem DSMB zur Prüfung vorgelegt werden siehe Anhang.

⁴⁾ Auf Basis des SMQ „durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – nur schwere Ereignisse“.

⁵⁾ UE eines Mangels an fettlöslichen Vitaminen, die refraktär auf klinisch empfohlene Vitaminsupplementierung sind.

Abkürzungen: DSMB: Data Safety Monitoring Board; SMQ: Standard MedDRA Query; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Studie PEDFIC2

Tabelle 34: UE von besonderem Interesse in Studie PEDFIC2; FAS, Datenschnitt: 15.07.2020

| Studie PEDFIC2 UE von besonderem Interesse (Personen mit ≥ 1 Ereignis) | Odevixibat 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ | |
|---|--|--|
| | Vorbehandelt ¹⁾ Kohorte 1 N = 34 n (%) | Nicht-vorbehandelt ²⁾ Kohorte 1 + 2 N = 35 n (%) |
| Leberbezogene UE ³⁾ | 10 (29,4) | 6 (17,1) |
| Leberbezogene UE beurteilt durch DSMB ⁴⁾ | 14 (41,2) | 13 (37,1) |
| Bezug zur zugrundeliegenden Erkrankung | 13 (38,2) | 12 (34,3) |
| Anderer Grund | 2 (5,9) | 0 |
| Studienmedikation | 0 | 1 (2,9) |
| Vermutete UE arzneimittelinduzierter Leberschäden ⁵⁾ | 11 (32,4) | 13 (37,1) |
| Bezug zur zugrundeliegenden Erkrankung | 10 (29,4) | 12 (34,3) |
| Anderer Grund | 2 (5,9) | 0 |
| Studienmedikation | 0 | 1 (2,9) |
| Leberdekomensation ⁵⁾ | 1 (2,9) | 0 |
| Schwere hepatotoxisch UE ⁶⁾ | 2 (5,9) | 0 |
| Klinisch signifikante Diarrhö | 0 | 0 |
| Mangel an fettlöslichen Vitaminen ⁷⁾ | 0 | 0 |

¹⁾ Vorbehandelte Kohorte bestehend aus Personen, die in Studie PEDFIC1 Odevixibat 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ oder 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ erhielten.

²⁾ Nicht vorbehandelte Kohorte bestehend aus Personen der Placebo-Gruppe von Studie PEDFIC2 und aus Kohorte 2.

³⁾ Gemäß Prüfpersonal.

⁴⁾ Beurteilt durch das DSMB.

⁵⁾ Prüfung durch das DSMB. Für die Definition der Ereignisse, die dem DSMB zur Prüfung vorgelegt werden siehe Anhang.

⁶⁾ Auf Basis des SMQ „durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – nur schwere Ereignisse“.

⁷⁾ UE eines Mangels an fettlöslichen Vitaminen, die refraktär auf klinisch empfohlene Vitaminsupplementierung sind.

Abkürzungen: DSMB: Data Safety Monitoring Board; FAS: Full Analysis Set; SMQ: Standard MedDRA Query; UE: Unerwünschtes Ereignis.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Odevixibat

Odevixibat (Bylvy®) wird gemäß Zulassung zur Behandlung der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patientinnen und Patienten im Alter ab 6 Monaten angewendet [16]. Für Odevixibat liegt eine Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden vor. Die Erstzulassung wurde am 16.07.2021 von der EMA erteilt. Die empfohlene Anfangsdosis von Odevixibat beträgt 40 µg/kg/Tag. Falls nach 3-monatiger kontinuierlicher Therapie kein angemessenes klinisches Ansprechen erreicht wird, kann die Dosis gemäß Fachinformation auf 120 µg/kg/Tag erhöht werden [16]. Eine Tageshöchstdosis von 7200 µg darf nicht überschritten werden. Da Bylvy als Hartkapseln in 4 Dosisstärken existiert (200, 400, 600 und 1200 µg), werden die Patientinnen und Patienten zur Bestimmung der Dosis bzw. Anzahl der zu erhaltenden Kapseln in Gewichtskategorien eingeteilt. Die beiden größeren Kapseln mit 200 und 600 µg sind dazu bestimmt, geöffnet und auf Lebensmittel gestreut zu werden, können aber auch im Ganzen geschluckt werden. Dagegen sind die kleineren Kapseln mit 400 und 1200 µg dazu bestimmt, im Ganzen geschluckt zu werden, sie können aber auch geöffnet und ebenfalls auf Lebensmittel gestreut werden. Odevixibat wird morgens oral verabreicht und wirkt lokal im distalen Ileum. Dabei verringert es die Wiederaufnahme der Gallensäuren (insbesondere der Salzformen), erhöht die Clearance der Gallensäuren über den Dickdarm und reduziert so die Gallensäurekonzentration im Serum.

Die Zulassung basiert auf den beiden Phase-III-Studien PEDFIC1 (pivotal) und PEDFIC2 (supportiv). Studie PEDFIC1 ist eine randomisierte, placebokontrollierte Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Odevixibat in einer wiederholten täglichen Dosierung bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 18 Jahren mit PFIC-Typ 1 (PFIC1) und 2 (PFIC2). Odevixibat wurde entweder in einer Dosierung von 40 µg/kg/Tag oder 120 µg/kg/Tag eingesetzt und mit Placebo verglichen. Eine Anfangsdosis von 120 µg/kg/Tag ist die maximal zugelassene Dosierung von Odevixibat und entspricht nicht der fachinformationskonformen Anfangsdosis von 40 µg/kg/Tag. Dagegen hatten die Patientinnen und Patienten aus dem Studienarm Odevixibat 40 µg/kg/Tag keine Möglichkeit im Fall eines nicht angemessenen klinischen Ansprechens nach 3-monatiger kontinuierlicher Therapie die Dosis auf 120 µg/kg/Tag zu steigern. Erst mit einem Therapieabbruch (vor Protokoll-Amendment 6) bzw. dem Abschluss der 24-wöchigen Behandlungsphase bestand die Möglichkeit in die Extensionsstudie PEDFIC2 zu wechseln, in der eine Dosis von 120 µg/kg/Tag verabreicht wurde. Somit entspricht kein Behandlungsarm gänzlich der empfohlenen fachinformationskonformen Dosierung. Mögliche Auswirkungen auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Odevixibat können nicht abgeschätzt werden. In Studie PEDFIC2 wurden alle Personen direkt mit der höheren Dosis von 120 µg/kg/Tag behandelt, ohne zuvor das klinische Ansprechen bei den Testpersonen aus den Interventionsarmen der Studie PEDFIC1 zu überprüfen bzw. nicht-vorbehandelte Testpersonen auf ein klinisches Ansprechen bei einer Anfangsdosis von 40 µg/kg/Tag zu untersuchen.

In der Fachinformation ist der Hinweis enthalten, dass Patientinnen und Patienten mit PFIC2, die ein vollständiges Fehlen oder eine mangelnde Funktion des Proteins der Gallensalz-Exportpumpe (BSEP) aufweisen (auch bezeichnet als BSEP3-Subtyp der PFIC2), nicht auf die Behandlung mit Odevixibat ansprechen [16]. Patientinnen und Patienten mit pathologischen Varianten des ABCB11-Gens, die auf ein vollständiges Fehlen des BSEP-Proteins hindeuten, waren jedoch von der Teilnahme der beiden Studien ausgeschlossen. Keine bzw. nur sehr limitierte klinische Daten aus der Studie PEDFIC2 liegen zu anderen PFIC-Typen als 1 und 2 vor. In der Literatur werden im Wesentlichen die

Subtypen PFIC1, PFIC2 und PFIC3 definiert und unterschieden. Die Datenlage zur Prävalenz der Subtypen in der Allgemeinbevölkerung ist limitiert [12,14]. Innerhalb der PFIC-Typen 1–3 entfällt schätzungsweise ein Drittel der Fälle auf PFIC3 und zwei Drittel auf PFIC1 und PFIC2, wobei PFIC1 wiederum deutlich häufiger als PFIC2 auftritt. Daneben sind noch mindestens 3 weitere Subtypen der Erkrankung beschrieben, die jedoch wesentlich seltener auftreten [18]. Der Schweregrad des Pruritus, als Leitsymptom der Erkrankung, ist bei Patientinnen und Patienten mit PFIC3 als moderater beschrieben im Vergleich zu PFIC1 und PFIC2 [18]. Neben der Beschränkung auf PFIC1 und PFIC2 war die Teilnahme an der Studie PEDFIC1 auf das Alter von 18 Jahren begrenzt, wohingegen die Zulassung keine Altersbegrenzung vorsieht. Allgemein liegen nur wenige Daten für Patientinnen und Patienten vor, die älter als 8 Jahre sind. Testpersonen mussten bei Einschluss in die Studien außerdem einen (signifikanten) Pruritus aufweisen. Unklar ist, ob Patientinnen und Patienten ohne Pruritus im gleichen Maße von einer Therapie mit Odevixibat profitieren. Insgesamt waren auch keine Personen mit schweren Leberfunktionseinschränkungen eingeschlossen.

Odevixibat wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ und beschleunigt zugelassen, da aus Sicht der EMA die Indikation so selten auftritt, dass es nicht möglich war vollständige Informationen über das Arzneimittel zu erhalten. Zusammen mit der Zulassung erhielt der pU außerdem die Aufforderung einen jährlichen Sicherheitsbericht einzureichen, erstmalig 6 Monate nach Erhalt der Zulassung im Juli 2021 [15,16]. Der pU ist außerdem beauftragt eine registerbasierte Studie durchzuführen, um zu untersuchen, ob die Therapie mit Odevixibat eine Gallendiversion und/oder eine Lebertransplantation verzögert. Diese Ergebnisse sollen als Teil der jährlichen Neubewertung eingereicht werden.

4.2 Design und Methodik der Studien

Die pivotale Studie PEDFIC1 ist eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Odevixibat bei Kindern mit bestätigter Diagnose einer PFIC1 oder PFIC2 im Alter von 6 Monaten bis 18 Jahren. Insgesamt 62 Personen wurden stratifiziert nach PFIC-Klasse (Typ 1 und Typ 2) und Altersgruppe (6 Monate bis 5 Jahre, 6 bis 12 Jahre und 13 bis ≤ 18 Jahre) im Verhältnis 1:1:1 in die Studienarme Odevixibat 40 µg/kg/Tag, Odevixibat 120 µg/kg/Tag oder Placebo randomisiert. Für einen Studieneinschluss mussten die Personen außerdem einen signifikanten Pruritus und einen erhöhten sBA-Spiegel von ≥ 100 µmol/l aufweisen. Aufgrund unterschiedlicher Anforderungen der europäischen und amerikanischen Zulassungsbehörde wurden zwei primäre Endpunkte für die Studie definiert. Für EU und RoW war der primäre Endpunkt definiert als die Reduktion des nüchternen sBA-Spiegels um mindestens 70 % oder auf ein Level von ≤ 70 µmol/l. Der Anteil positiver Pruritus-Bewertungen im Albireo ObsRO wurde dagegen als primärer Endpunkt für die USA festgelegt. Auf eine 35- bis 56-tägige Screening-Phase folgte eine 24-wöchige Behandlungsperiode. Testpersonen, die die Behandlungsperiode einschließlich der Visite zum Behandlungsende abgeschlossen haben, konnten an der Extensionsstudie PEDFIC2 teilnehmen, mit Verabreichung der Maximaldosis von Odevixibat 120 µg/kg/Tag. Sofern die Therapie nach mindestens 12 Behandlungswochen aufgrund von nicht tolerierbaren Symptomen abgebrochen wurde, konnten Testpersonen aus Studie PEDFIC1 bis Protokoll-Amendment 6 ebenfalls an der Studie PEDFIC2 teilnehmen; mit Protokoll-Amendment 6 wurde diese Option gestrichen und ein Wechsel war erst nach Abschluss der 24-wöchigen Behandlungsperiode möglich. Für alle Personen, die nicht an der Studie PEDFIC2 teilnahmen, war eine 4-wöchige Nachbeobachtung vorgesehen. Fast alle Studienteilnehmende (93 %) entschieden sich jedoch für eine Weiterbehandlung in der Extensionsstudie.

Alle Patientinnen und Patienten erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation, auf die sie randomisiert wurden. Aus diesem Grund entspricht das FAS – definiert als randomisierte Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben – einer ITT-Population und ist zudem deckungsgleich mit der Sicherheitspopulation. Therapieabbrüche waren bei 5 Personen (22 %) unter Odevixibat 40 µg/kg/Tag, bei 3 (16 %) unter Odevixibat 120 µg/kg/Tag und bei 5 (25 %) unter Placebo zu verzeichnen und hauptsächlich auf eine mangelnde Wirksamkeit bzw. intolerable Symptome zurückzuführen. Abgesehen von jeweils 1 Person aus den Behandlungsarmen Odevixibat 40 µg/kg/Tag bzw. 120 µg/kg/Tag gingen alle Therapieabbrecher in die Extensionsstudie PEDFIC2 über. Lediglich 1 Person aus dem Behandlungsarm Odevixibat 120 µg/kg/Tag brach die Studie aufgrund eines UE ab. Insgesamt war die Behandlungsdauer in allen drei Behandlungsarmen sowohl im Mittel mit 22 Wochen als auch im Median mit 24 Wochen gleich.

Die Stratifizierungsvariablen der Randomisierung, PFIC-Typ und Altersgruppe, waren balanciert zwischen den Behandlungsarmen. Aufgrund der kleinen Stichprobengröße liegen teilweise Imbalancen bei weiteren Baseline-Charakteristika vor. Insgesamt handelt es sich um eine sehr junge Patientenpopulation, je nach Behandlungsarm im Mittel zwischen 2,8 und 4,9 Jahren alt. Trotz der stratifizierten Altersgruppen waren Personen im Behandlungsarm Odevixibat 120 µg/kg/Tag im Mittel etwas mehr als 1 Jahr und im Median ca. 2 Jahre älter als die Personen der anderen Behandlungsarme und außerdem waren in diesem Behandlungsarm die meisten Testpersonen im Alter ≥ 8 Jahre enthalten. In den Interventionsarmen waren etwas mehr weibliche Personen eingeschlossen, unter Placebo dagegen mehr Jungen.

Studie PEDFIC2 ist eine offene, einarmige, multizentrische Extensionsstudie zur Untersuchung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Odevixibat in einer wiederholten täglichen Dosierung von 120 µg/kg bei Personen mit PFIC, bestehend aus 2 Kohorten. Kohorte 1 umfasst diejenigen Kinder mit PFIC1 und PFIC2, die bereits an Studie PEDFIC1 teilgenommen haben. In Kohorte 2 können bis zu 60 Personen mit PFIC jeglichen Typs und Alters eingeschlossen werden, die erhöhte sBA-Werte sowie einen cholestatischen Pruritus aufweisen und entweder die Einschlusskriterien von Studie PEDFIC1 nicht erfüllten oder sich nach dem Ende der Rekrutierung von Studie PEDFIC1 als geeignet für eine Aufnahme in die Studie erwiesen. Bislang sind 5 Personen mit PFIC3 in die Studie eingeschlossen und 1 Person eines weiteren Subtyps. Für Kohorte 2 können gemäß Studienprotokoll bis zu 40 Personen mit einer chirurgischen Gallendiversion in der Behandlungshistorie rekrutiert werden. Abhängig von der Vorbehandlung mit Odevixibat, der Zugehörigkeit der Behandlungsgruppe in Studie PEDFIC1 und der Kohorte, können unterschiedliche Gruppen gebildet werden. Für die Nutzenbewertung wird die Gruppe der vorbehandelten Personen, bestehend aus Patientinnen und Patienten der Interventionsarme der Studie PEDFIC1, und die Gruppe der nicht-vorbehandelten Personen, bestehend aus Personen des Placebo-Arms der Studie PEDFIC1 und Kohorte 2, als relevant erachtet. Die Studie ist laufend. Der finale Sicherheitsbericht wird für Juli 2023 erwartet.

Zum Interim-Datenschnitt vom 20.07.2020 waren insgesamt 71 Personen in Studie PEDFIC2 eingeschlossen, wovon 69 Personen (97 %) mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Primäre Zielkriterien waren analog zu Studie PEDFIC1 die Reduktion des sBA-Spiegels und der Anteil der positiven Pruritus-Bewertungen im Albireo ObsRO. Bei Personen der Kohorte 2 umfasst die Studie eine 8-wöchige Screening-Phase, gefolgt von einer 72-wöchigen Behandlungsperiode und einer Nachbeobachtung von 4 Wochen. Für Personen aus Kohorte 1 entfällt die Screening-Phase. Stattdessen sind zwei mögliche Baseline-Werte für Kohorte 1 angegeben: Baseline 1, definiert als der letzte Wert vor der ersten Studienmedikation in Studie PEDFIC1, und Baseline 2, definiert als der letzte Wert vor der ersten Studienmedikation in Studie PEDFIC2 (kann eine Studienvsiste aus Studie

PEDFIC1 sein). Falls nicht explizit angegeben, wird der Baseline-2-Wert regelhaft für alle Analysen berücksichtigt. Auch in Studie PEDFIC2 konnten Studienteilnehmende die Behandlung in einer weiteren Extensionsphase bis zur kommerziellen Verfügbarkeit von Odevixibat fortsetzen. Studienvisiten waren hier alle 16 Wochen geplant. Die primäre Analyse ist vorgesehen, nachdem die letzte Testperson die 72-wöchige Behandlungsperiode abgeschlossen hat.

Therapieabbrüche waren bis zum Interim-Datenschnitt vom 20.07.2020 bei 1 Person (3 %) aus der vorbehandelten Gruppe und bei 3 (8 %) aus der nicht-vorbehandelten Gruppe zu verzeichnen. Bei der überwiegenden Mehrheit war die Studie noch laufend. Die mediane (44 vs. 21 Wochen) als auch die mittlere (43 vs. 29 Wochen) Behandlungsdauer unterschied sich deutlich zwischen den beiden Gruppen. Kohorte 2 als Teil der nicht-vorbehandelten Gruppe wurde jedoch erst mit Protokoll-Amendment 2 vom 18.01.2019 in die Studie PEDFIC2 aufgenommen. Auch in Studie PEDFIC2 waren die Testpersonen sehr jung, mehrheitlich jünger als 5 Jahre. In der nicht-vorbehandelten Gruppe war nur 1 Person ≥ 18 Jahre alt. Abgesehen vom höheren Alter nicht-vorbehandelter Personen und den Unterschieden in den eingeschlossenen PFIC-Typen, zeigten sich keine bedeutenden Unterschiede zwischen den Gruppen in den Baseline-Charakteristika.

Die Studie PEDFIC1 ist beendet und die Daten des finalen Datenschnitts liegen vor. Dagegen ist Studie PEDFIC2 laufend und es existieren 2 Zwischenanalysen: Ein geplanter Interim-Datenschnitt vom 20.07.2020 zum Zeitpunkt des Abschlusses von Studie PEDFIC1 und ein von der EMA im Rahmen des Zulassungsprozesses geforderter zweiter Datenschnitt. Für den zweiten Datenschnitt liegen Sicherheitsdaten nur auf aggregierter Ebene gepoolt für die Studien PEDFIC1 (Interventionsarme) und PEDFIC2 vor. Separate Auswertungen zu UE konnten nur für den ersten Datenschnitt der Studie PEDFIC2 identifiziert werden, der in der Nutzenbewertung berücksichtigt wurde. Zum Zeitpunkt der ersten Zwischenauswertung wurden lediglich 3 vorbehandelte Personen (9 %) und 2 nicht-vorbehandelte Personen (6 %) über die gesamte Behandlungsperiode von 72 Wochen behandelt. 9 (26 %) bzw. 19 (54 %) Personen sind weniger als 24 Wochen behandelt worden und erreichten somit nicht die geplante Zwischenanalyse zu Woche 24.

Bei allen Endpunkten der Studie PEDFIC1 war die Alternativhypothese, dass die Intervention besser ist als Placebo. Aufgrund dessen präsentiert der pU einseitige p-Werte. Statistische Signifikanz wird angenommen, falls der p-Wert $\leq 0,025$ ist. Für Studie PEDFIC2 waren fast ausschließlich deskriptive Auswertungen geplant. In die Analyse gehen dabei alle Personen ein, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation in Studie PEDFIC2 erhalten hatten. Wie bereits beschrieben, wird für die Nutzenbewertung die Unterteilung der Studienteilnehmenden der Studie PEDFIC2 in eine vorbehandelte und eine nicht-vorbehandelte Gruppe berücksichtigt. Bei der Interpretation der Daten ist zu berücksichtigen, dass die Testpersonen der vorbehandelten Gruppe bereits Odevixibat in Studie PEDFIC1 erhalten hatten. Die Auswertungen und Ergebnisse in der vorbehandelten Patientengruppe beziehen sich regelhaft auf eine Studienphase bzw. einen Baseline-Wert, in der die Testpersonen bereits mit der Intervention behandelt wurden.

In den Studienunterlagen wurden Subgruppenanalysen in Studie PEDFIC1 für die primären Endpunkte, das Wachstumsdefizit und die Laborparameter sBA und ALT geplant und durchgeführt. Untersucht wurden unter anderem Alter, PFIC-Typ und Child-Pugh-Klassifikation. Es wurden jedoch keine Interaktionstests vorgelegt.

Vor dem Hintergrund des langsam progredienten Verlaufs der Erkrankung erscheint fraglich, ob die Behandlungsdauer von 24 Wochen in Studie PEDFIC1 ausreichend zur vergleichenden Untersuchung von Langzeiteffekten wie einer Vermeidung oder Verzögerung von Gallendiversion oder Lebertrans-

plantationen ist. Das Verzerrungspotential der Studie PEDFIC1 wird auf Studienebene als niedrig bewertet. Da es sich bei Studie PEDFIC2 um eine offene, unkontrollierte Studie handelt, wird ein hohes Verzerrungspotential sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene angenommen. Aufgrund der Abweichungen von den Dosierungsempfehlungen der Fachinformation ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse zusätzlich eingeschränkt.

4.3 Mortalität

Todesfälle wurde in den Studien PEDFIC1 und PEDFIC2 im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst. In Studie PEDFIC1 traten keine Todesfälle im Studienverlauf auf. Bis zum Interim-Datenschnitt vom 20.07.2020 ereigneten sich auch in der Extensionsstudie PEDFIC2 keine Todesfälle.

Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Das Verzerrungspotential des Endpunkts in Studie PEDFIC1 wird als gering eingeschätzt. Dennoch erscheint eine abschließende Bewertung der Mortalität aufgrund der kurzen Behandlungsdauer in der Studie PEDFIC1 und der nicht-finalen Daten aus Studie PEDFIC2 nicht möglich.

4.4 Morbidität

Krankheitssymptomatik mittels Patiententagebuch (Albireo PRO/ObsRO)

Über ein elektronisches Tagebuch wurden täglich am Morgen und am Abend die Symptome „Pruritus“ und „Schlaf“ von den betreuenden Personen aller Patientinnen und Patienten (Fremdbericht / Albireo ObsRO) und allen Testpersonen ≥ 8 Jahren (Selbstbericht / Albireo PRO) abgefragt. Das Tagebuch wurde vom pU selbst entwickelt und in Studie PEDFIC1 validiert; die vollständigen Validierungsdaten konnten den Unterlagen des pU jedoch nicht entnommen werden. Aus den psychometrischen Untersuchungen wurde eine Verbesserung um 1 Punkt als klinisch relevante Veränderung für die Pruritus-Items abgeleitet und für die Auswertung des Instruments (Definition einer positiven Pruritus-Bewertung) berücksichtigt. Insgesamt sind die Daten des Albireo PRO/ObsRO mit Unsicherheit behaftet, da die Ergebnisse der Studie PEDFIC1 gleichzeitig zur Entwicklung und Validierung des Instruments herangezogen wurden. Aufgrund der eindimensionalen, einfachen Skala ist die ermittelte Response-schwelle von 1 Punkt klinisch nachvollziehbar und in Verbindung mit der psychometrischen Untersuchung plausibel. Auswertungen basierend auf einer Verbesserung um mindestens 1 Punkt auf der 5-stufigen Skala werden für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

Eine Item-übergreifende Auswertung über einen Gesamtwert ist nicht vorgesehen, stattdessen erfolgt eine Vielzahl an Auswertungen auf Basis einzelner Items. Das Instrument bzw. die durchgeführten Auswertungen werden nur teilweise für die Nutzenbewertung herangezogen. Da keine Analysen unter Einbezug der gesamten Behandlungsdauer für die Items zur Beurteilung des Schlafs identifiziert werden konnten und zudem die Patientenrelevanz der Items auf Basis der vorliegenden Operationalisierung unklar ist, werden diese nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Auch für die Evaluation des Krankheitssymptoms „Pruritus“ (Albireo PRO/ObsRO) wurde eine Vielzahl von Analysen durchgeführt. Bei der Bewertung des Pruritus gaben die betreuenden Personen (Fremdbewertung) das schlimmste Kratzverhalten bzw. die Testpersonen ≥ 8 Jahren (Selbstbewertung) den schlimmsten Juckreiz auf einer Likert-Skala mit 5 Punkten jeweils am Morgen und am Abend an. Niedrigere Werte auf der Skala entsprechen einem geringeren Pruritus-Schweregrad. Die als relevant eingeschätzten Auswertungen beziehen sich jeweils auf den Anteil der positiven Pruritus-Bewertun-

gen auf Patientenebene. Eine positive Pruritus-Bewertung ist dabei definiert als ein Pruritus-Wert ≤ 1 oder mindestens ein Rückgang um 1 Punkt im Vergleich zum gerundeten Baseline-Wert (14-tägiger Durchschnitt) im morgendlichen bzw. abendlichen Pruritus-Item des Albireo PRO/ObsRO. Fehlende Angaben im Tagebuch wurden als „negative Pruritus-Bewertungen“ klassifiziert. Auch alle fehlenden geplanten Beurteilungen nach einem vorzeitigen Behandlungsabbruch werden als negative Pruritus-Bewertungen gewertet. Obwohl keine Informationen zum Anteil fehlender Bewertungen vorliegen, wird dieses Vorgehen insgesamt als plausibel und konservativ eingeschätzt.

Eine Selbstbewertung des Pruritus ist einer Fremdbewertung prinzipiell vorzuziehen. In den vorliegenden Studien PEDFIC1 und PEDFIC2 sind jedoch mehrheitlich sehr junge Testpersonen unter 6 Jahren eingeschlossen. Neben den Ergebnissen des Albireo PRO (Testpersonen ≥ 8 Jahre) wird die Fremdbewertung im Albireo ObsRO durch die betreuende Person aus Konsistenzgründen für die gesamte Studienpopulation berücksichtigt.

Selbstbewertungen in der Alterskohorte ≥ 8 Jahre für die Juckreiz-Items des Albireo PRO liegen für lediglich 2 Personen (9 %) unter Odevixibat 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$, für 5 (26 %) unter Odevixibat 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ und für 2 (10 %) unter Placebo bezogen auf die gesamte Studienpopulation vor. Zwar ist der prozentuale Anteil positiver Pruritus-Bewertungen (bezogen auf die gerundeten 14-tägigen Baseline-Werte) im Behandlungsarm Odevixibat 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ mit 69 % numerisch am höchsten, verglichen mit 48 % im Behandlungsarm Odevixibat 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ bzw. 32 % im Placebo-Arm. Unter anderem aufgrund der geringen Fallzahl sind die Ergebnisse jedoch nicht aussagekräftig.

In die Auswertungen zur Fremdbewertung des Pruritus im Albireo ObsRO gingen dagegen Daten für alle Testpersonen ein. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Odevixibat 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ (LS Mean: 28,2 (95%-KI: [9,8; 46,6]), $p = 0,0016$) und 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ (LS Mean 21,7 (95%-KI: [1,9; 41,5]), $p = 0,0163$) gegenüber Placebo im prozentualen Anteil positiver Pruritus-Bewertungen. Die Rundung der 14-tägigen Baseline-Werte auf ganze Zahlen in der primären Analyse hat jedoch zur Folge, dass eine positive Pruritus-Bewertung auch mit Verbesserungen von weniger als 1 Punkt erzielt werden können. Beispielsweise falls der 14-tägige Durchschnitt 3,6 Punkte beträgt (somit Aufrundung auf 4 Punkte), werden auch Pruritus-Bewertungen mit 3 Punkten als „positive Pruritus-Bewertung“ klassifiziert, obwohl der Schwellenwert bezogen auf die nicht-gerundete Punktzahl deutlich unterschritten wird. In einer zusätzlichen Analyse auf Basis von nicht-gerundeten Baseline-Werten zeigten sich für Odevixibat 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ (LS Mean: 31,2 (95%-KI: [12,1, 50,3]), $p = 0,0009$) und Odevixibat 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ (LS Mean: 20,8 (95%-KI: [0,4, 41,2]), $p = 0,023$) weiterhin statistisch signifikante Effekte im Vergleich zu Placebo.

Als weitere Auswertung wird der Anteil der Testpersonen berücksichtigt, die während des 24-wöchigen Behandlungszeitraums in mehr als 50 % der Fälle eine positive Bewertung des Juckreizes erreichen. Die Definition des Schwellenwerts von 50 % ist nicht empirisch begründet. Das Erreichen einer positiven Pruritus-Bewertung in der Größenordnung von mindestens 50 % der Bewertungen wird jedoch als relevant eingeschätzt. Zudem wurde dieser Schwellenwert von der EMA vorgeschlagen [15]. 17 (74 %) bzw. 9 (47 %) der Testpersonen aus den Behandlungsarmen Odevixibat 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ bzw. 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ erreichten diesen Schwellenwert, verglichen mit nur 4 Personen (20 %) aus dem Placebo-Arm. Der Effekt ist jedoch nur für die niedrigere Dosis von Odevixibat statistisch signifikant (RR: 3,9 (95%-KI: [1,6; 9,6]), $p = 0,0018$).

Auch für alle weiteren relevanten Operationalisierungen, die als Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt „Anteil positiver Pruritus-Bewertungen“ berücksichtigt werden, zeigten sich Vorteile von Odevixibat 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ und 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ im Vergleich zu Placebo, mit Ausnahme keines statistisch signifikan-

ten Effekts bei der separaten Auswertung des abendlichen Pruritus-Werts in der Behandlungsgruppe Odevixibat 120 µg/kg/Tag. Insbesondere für die Behandlungsgruppe Odevixibat 40 µg/kg/Tag kann der Effekt als robust gewertet werden.

Aufgrund der relevanten Anzahl an Therapieabbrüchen in Studie PEDFIC1 in allen Behandlungsarmen und da keine Informationen zur Compliance mit dem Patiententagebuch bzw. der Vollständigkeit der Eintragungen im eDiary vorliegen, wird für den Endpunkt von einem unklaren Verzerrungspotential ausgegangen. Weitere Unsicherheiten ergeben sich aus der Validierung des Instruments und der Bestimmung der klinischen Relevanzschwelle innerhalb der Studie.

In Studie PEDFIC2 erfolgte die Erhebung des Albireo PRO/ObsRO analog zu Studie PEDFIC1. Allerdings wurde als Baseline-Zeitraum für alle Testpersonen aus Kohorte 1 der Durchschnitt der letzten 14 Tage aus Studie PEDFIC1 herangezogen. Für Studie PEDFIC2 liegen bis Woche 24 Daten einer Fremdbewertung von 26 (76 %) der vorbehandelten Personen und 16 (46 %) der nicht-vorbehandelten Personen vor. Mit 32,6 vs. 57,9 % war der Anteil positiver Pruritus-Bewertungen bei der vorbehandelten Gruppe deutlich geringer verglichen mit nicht-vorbehandelten Personen. Die getrennte Auswertung von morgendlichem und abendlichem Pruritus-Wert war konsistent. Bei der Interpretation der Daten ist zu berücksichtigen, dass sich der Referenzwert für eine positive Pruritus-Beurteilung (14-tägiger Durchschnitt) von Kohorte 1 auf die letzten Tage der Behandlungsperiode von Studie PEDFIC2 bezieht. Und damit auf einen Zeitraum einer aktiven Behandlung mit Odevixibat. Für die ungerundeten Baseline-Werte liegen keine Auswertungen vor. Ebenso wurden keine Responder-Analysen für die der Anzahl der Personen mit einer positiven Pruritus-Bewertung in mehr als 50 % der Erhebungen durchgeführt. Wie in Studie PEDFIC1 war die Anzahl der Personen mit einer Selbstbewertung (Albireo PRO) bis Woche 24 mit jeweils 3 Personen in der vorbehandelten und in der nicht-vorbehandelten Gruppe gering und die Ergebnisse werden nicht dargestellt. Insgesamt werden die Ergebnisse des Albireo PRO/ObsRO zum Interim-Datenschnitt vom 20.07.2020 als nicht aussagekräftig eingestuft, da für einen relevanten Anteil der Testpersonen noch keine Daten vorliegen.

Globaler Eindruck der Symptomveränderung und -schwere

Der globale Eindruck der Symptomveränderung und -schwere umfasst die Symptome „Pruritus“ und „Schlaf“, die bereits mit dem Patiententagebuch erfasst wurden. Die Darstellung erfolgt aufgrund der unterschiedlichen Erhebungsmethodik in der Nutzenbewertung ergänzend. Dabei wurden die Symptomschwere sowie die Veränderung der Symptome im Vergleich zu Baseline aus den folgenden 3 Perspektiven bewertet: Durch die Testperson selbst (ab 8 Jahren), durch die betreuende Person und durch das Prüfpersonal. Aufgrund des jungen Alters der Testpersonen wird eine Fremdbewertung in diesem Fall als adäquat eingeschätzt und hierfür die der betreuenden Person präferiert.

Für den Endpunkt liegen keine validen statistischen Auswertungen in der Studie PEDFIC1 vor. Die post hoc durchgeführten Responder-Analysen basieren auf Responder-Kriterien, die als nicht adäquat eingeschätzt werden. Im Fall der Symptomschwere besteht kein Bezug zum Baseline-Wert. Bei der Auswertung der Symptomveränderung gingen auch Personen als Responder in die Analyse ein, für die „keine Veränderung“ angegeben ist. Zu berücksichtigen sind zudem die geringen Rücklaufquoten von knapp unter 70 % in allen Behandlungsarmen zu Woche 24. Auswertungen für die Studienvisite zum Ende der Behandlung, in die auch Therapieabbrecher eingehen, konnten nicht identifiziert werden. Insbesondere für das Symptom „Kratzen“ geben in den Interventionsgruppen numerisch mehr betreuende Personen zu Woche 24 keine oder wenige bzw. milde Symptome bei den Testpersonen an. Aus den rein deskriptiv beschriebenen Ergebnissen lassen sich keine Aussagen

zum Zusatznutzen ableiten. Insbesondere aufgrund der niedrigen Rücklaufquoten zu Woche 24 in Studie PEDFIC1 wird von einem hohen Verzerrungspotential für den Endpunkt ausgegangen.

Da es sich bei Studie PEDFIC2 um eine laufende Studie handelt, in der bis zum Interim-Datenschnitt vom 20.07.2020 nur ein Teil der Testpersonen mindestens 24 Wochen behandelt wurde (der Median für die nicht-vorbehandelten Testpersonen liegt bei 21 Wochen), werden die Daten zur globalen Einschätzung der Symptomschwere als nicht aussagekräftig erachtet.

Chirurgische Eingriffe

Gallendiversionen und/oder Lebertransplantationen stellen äußerst belastende chirurgische Eingriffe für Patientinnen und Patienten mit PFIC dar und sind, insbesondere im Fall der Lebertransplantationen, häufig die letzte therapeutische Option. Eine Vermeidung oder Verzögerung dieser Eingriffe ist als patientenrelevant zu werten. In Studie PEDFIC1 wurde bei keiner Person ein solcher chirurgischer Eingriff vorgenommen. Bis zum Interim-Datenschnitt vom 20.07.2020 wurde bei 2 Personen mit PFIC2 der Studie PEDFIC2 (entspricht 2,5 % der behandlungsnaiven Teilpopulation) ein chirurgischer Eingriff durchgeführt, die zuvor in Studie PEDFIC1 Placebo erhielten. In einem Fall handelte es sich um eine chirurgische Gallendiversion, im anderen Fall unterzog sich die Testperson einer freiwilligen Lebertransplantation.

In beiden Studien waren Patientinnen und Patienten mit einer geplanten Lebertransplantation innerhalb der nächsten 6 Monate von der Teilnahme an den Studien ausgeschlossen. Lebertransplantationen bedürfen einer gewissen Vorlaufzeit, weshalb fraglich ist, ob die Studiendauer insbesondere von Studie PEDFIC1 für eine Erfassung ausreichend war. 8 Personen wurden in ihrer Behandlungshistorie vor Studienbeginn von Studie PEDFIC1 bereits einer Gallendiversion unterzogen, am häufigsten aus dem Behandlungsarm Odevixibat 120 µg/kg/Tag (n = 4 (21 %)) und bei jeweils 2 Personen unter Odevixibat 40 µg/kg/Tag (9 %) und Placebo (10 %). In Studie PEDFIC2 traf dies jeweils auf 4 Personen im therapienaiven und vorbehandelten Behandlungsarm zu. Es ist unklar, inwiefern diese Personen für eine weitere Gallendiversion in Frage kommen und somit überhaupt als Ereignis in die Auswertung eingehen konnten. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotential des Endpunkts in Studie PEDFIC1 mit unklar bewertet. Eine abschließende Bewertung des Endpunkts ist auf Basis der bislang vorliegenden Daten nicht möglich, da die Behandlungs- und Beobachtungsdauer bislang in den Studien PEDFIC1 und PEDFIC2 als nicht ausreichend eingeschätzt wird. Mit dem Fokus der Erfassung von chirurgischen Eingriffen wurde der pU von der EMA mit der Durchführung einer Registerstudie beauftragt.

Wachstum

Wachstumsdefizite treten bei der Erkrankung PFIC vermehrt auf. Die Erhebung von Wachstumsdefiziten in den Studien erfolgte über die Parameter Größe, Gewicht und BMI, jeweils unter Verwendung standardisierter Wachstumskurven (z-Werte und SD des 50. Perzentils) des CDC – für Personen im Alter von ≥ 2 Jahren – und von der WHO – für Personen im Alter von < 2 Jahren. Gegenwärtig liegen keine validierten Wachstumskurven spezifisch für Kinder mit PFIC vor, daher erscheint ein Vergleich zur pädiatrischen Allgemeinbevölkerung adäquat. Da der BMI ein anthropometrischer Index-Wert ist, bestehend aus Größe und Gewicht, werden primär die Körpergröße und das Gewicht berücksichtigt. Zu Behandlungsbeginn zeigten sich in Studie PEDFIC1 Defizite bei der Größe und dem Gewicht für alle Behandlungsgruppen, die jedoch unter Odevixibat 40 µg/kg/Tag deutlich weniger ausgeprägt waren. Leichte, statistisch jedoch nicht signifikante Verbesserungen, zeigten sich zu Woche 24 für beide Variablen lediglich im Behandlungsarm Odevixibat 40 µg/kg/Tag. In den anderen Behandlungs-

armen veränderten sich die z-Scores dagegen kaum (Odevixibat 120 µg/kg/Tag) oder verschlechterten sich leicht (Placebo). Einschränkend ist zu berücksichtigen, dass Daten zu Woche 24 nur für 60 % des Placebo-Arms und für 74 bzw. 79 % der Interventionsarme vorliegen, weshalb ein hohes Verzerrungspotential für den Endpunkt angenommen wird. Auswertungen für die Studienvisite zum Ende der Behandlung, in die auch Therapieabbrecher eingehen, konnten nicht identifiziert werden. Da es sich bei Studie PEDFIC2 um eine laufende Studie handelt, hat ein wesentlicher Teil der Studienpopulation die Studienvisiten zu Woche 24 und 48 mit geplanten Auswertungen noch nicht erreicht. Die Anzahl der Personen in den Auswertungen der späteren Studienvisiten ist deutlich abnehmend. Zu Baseline zeigten sich sowohl unter den vorbehandelten als auch den nicht-vorbehandelten Personen Wachstumsdefizite im Vergleich zur nicht-erkrankten Standardbevölkerung. Die Erhebungen zu Woche 24 und 48 werden zum Interim-Datenschnitt vom 20.07.2020 aufgrund der abnehmenden Personenzahlen als nicht verwertbar eingestuft.

Auch für den Endpunkt Wachstumsdefizit wird die Behandlungsperiode von 24 Wochen aus Studie PEDFIC1 als nicht ausreichend gewertet, um Effekte von Odevixibat auf das Wachstum im Vergleich zu Placebo erfassen zu können.

Zusammenfassende Einschätzung zur Morbidität

Ein Vorteil von Odevixibat im Vergleich zu Placebo besteht ausschließlich für das Symptom „Pruritus“ aus dem Patiententagebuch auf Basis einer Fremdbewertung. Mangels Angaben zur Anzahl fehlender Werte und aufgrund einer relevanten Anzahl an Therapieabbrüchen in allen Behandlungsarmen der Studie PEDFIC1 wird das Verzerrungspotential als unklar gewertet. Studie PEDFIC2 ist laufend. Da für einen wesentlichen Teil der Studienpopulation noch keine Daten zu den geplanten Erhebungszeitpunkten vorliegen, sind die Daten zur Wirksamkeit aus Studie PEDFIC2 noch nicht aussagekräftig.

4.5 Lebensqualität

Lebensqualität wurde in den Studien PEDFIC1 und PEDFIC2 anhand des PedsQL erhoben. Dabei kamen abhängig vom Alter der Testpersonen verschieden selbst- und fremdberichtete Kernmodule zum Einsatz. Es wird davon ausgegangen, dass sich die Erhebung an den unteren Altersspannen der Kernmodule orientiert, d. h. Fremdberichte wurden erst bei Testpersonen ab einem Alter von 2 Jahren (Kernmodul für 2- bis 4-Jährige) durchgeführt und eine Selbstbewertung erst ab einem Alter von 5 Jahren (Kernmodul Selbstbewertung für 5- bis 8-Jährige). Als primäre Auswertung war die Analyse der fremdberichteten Ergebnisse aller Testpersonen ab 5 Jahren vorgesehen. Da diese Teilpopulation nur 7 (Odevixibat 40 µg/kg/Tag), 8 (Odevixibat 40 µg/kg/Tag) bzw. 4 (Placebo) Personen umfasst und zudem selbstberichtete Bewertungen für diese Altersgruppe präferiert werden, wird diese Auswertung nicht berücksichtigt. Die Rücklaufquote bei den Selbstberichten bezogen auf die Teilpopulation ≥ 5 Jahre lag in keinem Behandlungsarm über 50 % für die Veränderung zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline. Lediglich für jeweils 2 Testpersonen aus dem Behandlungsarm Odevixibat 40 µg/kg/Tag und dem Placebo-Arm liegen Rückläufe zu Baseline und Woche 24 vor, weshalb die Daten aus dem Selbstbericht ebenfalls als nicht verwertbar eingestuft werden.

Für die Teilpopulation der Testpersonen im Alter von 2 bis 4 Jahren, in der ein Fremdbbericht prinzipiell als adäquat angesehen werden kann, liegen keine separaten Daten vor. Der Anteil der Personen ≥ 2 Jahre in Studie PEDFIC1 ist nicht berichtet und die Rücklaufquote für diese Population kann nicht bestimmt werden. Wird als Berechnungsgrundlage das FAS angenommen, liegen die Rücklaufquoten der fremdberichteten Module für die Veränderung zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline lediglich bei

ca. 50 % in jedem Behandlungsarm. Auswertungen für die Studiervisite zum Ende der Behandlung, in die auch Therapieabbrecher eingehen, konnten nicht identifiziert werden.

Das Problem niedrigerer bzw. unklarer Rücklaufquoten betrifft auch die Studie PEDFIC2. Ein signifikanter Teil der Testpersonen hatte zum Datenschnitt vom 20.07.2020 die Erhebung zu Woche 24 noch nicht erreicht.

Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

Insgesamt liegen keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität in den Studien PEDFIC1 und PEDFIC2 vor.

4.6 Sicherheit

Das Auftreten von UE wurde in beiden Studien ab der ersten Studiervisite erhoben. Die Auswertung war in Studie PEDFIC1 auf die Sicherheitspopulation bezogen, die wiederum dem FAS entspricht. Sowohl die mittlere als auch die mediane Behandlungsdauer war in Studie PEDFIC1 über alle Behandlungsarme mit 22 bzw. 24 Wochen vergleichbar. Eine statistische Auswertung der UE ist in den Studienunterlagen nicht geplant. Für das Nutzendossier erfolgte post hoc eine Analyse der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen von Studie PEDFIC1. Analog zu den Auswertungen der Wirksamkeitsendpunkte wurden auch für die UE einseitige p-Werte berichtet. Das 95%-KI wurde basierend auf Greenland und Robins (1985) [17] berichtet, ohne Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren. Der p-Wert wird aus dem 95%-KI berechnet. Die Rechtfertigung zur Verwendung einseitiger p-Werte wurde bei den Wirksamkeitsanalysen mit der Placebo-Kontrolle begründet. Analog dazu wird bei den UE auch auf einen Vorteil von Odevixibat getestet, was bei einem Vergleich mit Placebo nicht plausibel erscheint. Für die Beurteilung der UE werden Auswertungen anhand zweiseitiger p-Werte als adäquat erachtet, um die Ergebnisse hinsichtlich eines Vor- oder Nachteils beurteilen zu können. Auch die Wahl des Analysemodells nach Greenland und Robins (1985) ohne Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren ist nicht begründet. Zur Auswertung binärer Endpunkte war der CMH-Test für die Wirksamkeitsanalysen in Studie PEDFIC1 präspezifiziert. In den Auswertungen der UE mittels RD wurde gemäß Modul 4 ebenfalls für die Stratifikationsfaktoren adjustiert. Aufgrund dieser Uneinheitlichkeit ist unklar, inwiefern die Stratifizierungsfaktoren in den Analysen der UE Berücksichtigung fanden. Die Auswahl des verwendeten statistischen Modells sollte begründet werden. Für die Nutzenbewertung werden die UE deskriptiv berichtet. Ergänzend erfolgt eine Darstellung der RR mit 95%-KI für die Vergleiche der Interventionsarme gegen Placebo im Anhang.

Bei der Interpretation der UE ist zu berücksichtigen, dass erkrankungsbezogene Ereignisse sowie Ereignisse der Grunderkrankung mit erhoben wurden. Mindestens 1 UE trat in Studie PEDFIC1 in jeder Behandlungsgruppe bei etwas über 80 % der Personen auf. Schwere UE, die nach Definition im Studienprotokoll handlungsunfähig machten bzw. unfähig normale Aktivitäten auszuführen, traten bei jeweils 2 Personen aus der Behandlungsgruppe Odevixibat 120 µg/kg/Tag und der Placebo-Gruppe auf und nur bei 1 Person aus der Behandlungsgruppe Odevixibat 40 µg/kg/Tag. Keine SUE waren im Behandlungsarm Odevixibat 40 µg/kg/Tag zu verzeichnen, wohingegen in der Hochdosis-Gruppe (n = 3 (16 %)) und der Placebo-Gruppe (n = 5 (25 %)) deutlich mehr Personen mit SUE registriert wurden. In Studie PEDFIC1 brach lediglich 1 Person aus dem Interventionsarm 120 µg/kg/Tag die Studie aufgrund eines UE des Preferred Terms „Diarrhö“ ab.

Bei den Systemorganklassen wurden „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ am häufigsten bei jeweils etwa der Hälfte der Personen je Behandlungsarm dokumentiert. „Erkrankungen des Gastroin-

testinaltrakts“ wurden in den Interventionsgruppen Odevixibat 40 µg/kg/Tag (61 %) und 120 µg/kg/Tag (30 %) häufiger beobachtet als unter Placebo (30 %). Gleiches gilt für die Systemorganklasse „Untersuchungen“ mit 30 % (40 µg/kg/Tag), 42 % (120 µg/kg/Tag) bzw. 20 % (Placebo). Auch „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ traten in der Behandlungsgruppe 40 µg/kg/Tag mit 39 % etwas häufiger auf verglichen mit den anderen Behandlungsgruppen (26 bzw. 25 %). Auf Ebene der Preferred Terms traten „Fieber“, „Diarrhö“ und „Infektionen der oberen Atemwege“ am häufigsten in Studie PEDFIC1 auf. Bei „Fieber“ und „Infektionen der oberen Atemwege“ waren die numerischen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen gering. Für den Preferred Term „Diarrhö“ traten deutlich mehr Ereignisse bei Personen in den beiden Interventionsarmen auf (n = 9 (39 %) unter Odevixibat 40 µg/kg/Tag, n = 4 (21 %) unter Odevixibat 120 µg/kg/Tag) verglichen mit Placebo (n = 1 (5 %)). „Klinisch signifikante Diarrhö“ war zudem als UE von besonderem Interesse definiert. Hierfür zeigte sich dagegen mit jeweils einer betroffenen Person je Behandlungsarm in Studie PEDFIC1 kein numerischer Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Schwere UE waren nur bei wenigen Studienteilnehmenden zu verzeichnen, sodass sich auf Ebene der Systemorganklassen und Preferred Terms keine Auffälligkeiten zeigten. Bei den SUE erlitten 4 Personen (20 %) aus dem Placebo-Arm ein UE der Systemorganklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ gegenüber keiner Person aus den weiteren Behandlungsarmen. Gleiches gilt für die Systemorganklasse „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“, das ausschließlich bei 2 Personen (10 %) unter Placebo auftrat.

Aufgrund der sehr unterschiedlichen individuellen Behandlungsdauer in der laufenden Studie PEDFIC2, sind die Daten nur bedingt aussagekräftig. Sowohl die mediane (44 vs. 21 Wochen) als auch die mittlere (43 vs. 29 Wochen) Behandlungsdauer unterschied sich deutlich zwischen der vorbehandelten und der nicht-vorbehandelten Gruppe. Bis zum Interim-Datenschnitt vom 20.07.2020 trat bei 28 Personen (82 %) der vorbehandelten Kohorte mindestens ein weiteres UE auf. Unter den nicht-vorbehandelten Personen ereignete sich bei 22 Studienteilnehmenden (63 %) mindestens 1 UE. Bei der vorbehandelten Gruppe ereigneten sich keine SUE, kein Therapieabbruch aufgrund von UE und lediglich schwere UE bei 1 Person (3 %). In der nicht-vorbehandelten Gruppe traten dagegen bei jeweils 4 Personen (11 %) schwere UE und SUE sowie 3 Therapieabbrüche (9 %) aufgrund von UE auf. Ähnlich wie in Studie PEDFIC1 traten die Systemorganklassen „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Untersuchungen“ auch in Studie PEDFIC2 am häufigsten auf. Bislang ereignete sich kein Ereignis klinisch signifikanter Diarrhö und auch der Preferred Term „Diarrhö“ trat ausschließlich in der vorbehandelten Gruppe bei 6 Personen (18 %) auf.

Neben den UE von besonderem Interesse waren auch weitere leberbezogene UE in beiden Studien a priori definiert. Leberdekompensationen traten weder in Studie PEDFIC1 noch in Studie PEDFIC2 auf und schwere hepatotoxische UE lediglich bei 2 Personen (6 %) aus der vorbehandelten Gruppe von Studie PEDFIC2. „Leberbezogene UE“ sowie „Vermutete UE arzneimittelinduzierter Leberschäden“ wurden von einem verblindeten DSMB auf den Bezug zu Grunderkrankung oder Studienmedikation überprüft. Insgesamt traten diese UE etwas häufiger in den Interventionsgruppen auf verglichen mit Placebo. Ein Bezug zur Prüfmedikation wurde bei keinem Ereignis festgestellt, abgesehen von 1 Person aus der therapienaiven Gruppe aus Studie PEDFIC2; stattdessen wurde fast immer ein Bezug zur Grunderkrankung angenommen. Zusätzlich waren UE eines Mangels an fettlöslichen Vitaminen definiert, die jedoch weder in Studie PEDFIC1 noch in Studie PEDFIC2 auftraten.

Obwohl einige Therapieabbrüche in Studie PEDFIC1 zu verzeichnen waren, wird das Verzerrungspotential für UE als niedrig bewertet, da Therapieabbrüche in allen Behandlungsarmen auftraten, ins-

besondere aufgrund mangelnder Wirksamkeit / intolerabler Symptome erfolgten und die Expositionsdauer zwischen den Behandlungsarmen gleich war.

Gemäß Sicherheitsauswertung der EMA besteht für die Systemorganklasse „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ eine höhere Inzidenz bei Personen mit PFIC1 verglichen mit PFIC2 (60 vs. 47 %) [15]. Mangels Daten kann das Vorliegen eines möglichen subpopulationsspezifischen Nebenwirkungsprofil nicht bewertet werden.

Gastrointestinale Nebenwirkungen und insbesondere Diarrhö werden auch von der Fachinformation als häufige Nebenwirkungen explizit thematisiert, wobei die aufgetretenen Ereignisse alle als nicht schwer oder schwerwiegend eingestuft wurden [16]. Daneben sind lediglich Leber- und Gallenerkrankungen und hier Hepatomegalie als häufige Nebenwirkungen aufgeführt. Insgesamt sieht die EMA, abgesehen von der etwas höheren Häufigkeit von UE in der Behandlungsgruppe Odevixibat 120 µg/kg/Tag, keine eindeutigen und konsistenten Unterschiede im Sicherheitsprofil zwischen den Interventionsgruppen und weist auf die geringe Patientenzahl der Studie PEDFIC1 hin [15]. Das CHMP sieht die Notwendigkeit weiterer detaillierter sicherheitsrelevanter Informationen, insbesondere zu Durchfall, Hepatotoxizität und Leberfunktionsmessungen, fettlöslichen Vitaminen und Nährstoffen, und fordert eine Registerstudie nach der Zulassung, in der diese Parameter überwacht werden sollen. Der finale Sicherheitsbericht der Extensionsstudie PEDFIC2 soll weitere Erkenntnisse bringen und wird für Juli 2023 erwartet.

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Aufgrund fehlender adäquater statistischer Auswertungen, einer relativ kleinen Studienpopulation und der kurzen Beobachtungsdauer ist eine abschließende Beurteilung der Sicherheit zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht möglich. Weitere Sicherheitsdaten für die zugelassene Höchstdosis von Odevixibat 120 µg/kg/Tag sind aus der laufenden Studie PEDFIC2 und einer von der EMA geforderten Registerstudie zu erwarten.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Odevixibat soll durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit primärer familiärer intrahepatischer Cholestase erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Odevixibat ist zugelassen für die Behandlung der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patientinnen und Patienten im Alter ab 6 Monaten. Die Nutzenbewertung von Odevixibat basiert auf der zulassungsbegründenden Studie PEDFIC1 (A4250-005). Es handelt sich bei der Studie PEDFIC1 um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Odevixibat in einer Dosierung von 40 µg/kg/Tag und 120 µg/kg/Tag bei Kindern mit PFIC-Typ 1 und 2 im Vergleich zu Placebo.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studien werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Odevixibat ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Zusätzlich dazu liegt die supportive Studie PEDFIC2 (A4250-005) vor. Dabei handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Extensionsstudie der Phase III zur Untersuchung der Langzeitwirksamkeit und- sicherheit von Odevixibat in einer Dosierung von 120 µg/kg/Tag bei Personen mit PFIC. Die Ergebnisse der Studie sind in Tabelle 36 dargestellt.

Weitere, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende, Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte, finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 35: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie PEDFIC1

| Studie PEDFIC1 Darstellung der Ergebnisse | Odevixibat 40 µg/kg/Tag (N = 23) 120 µg/kg/Tag (N = 19) | | Placebo (N = 20) | | Odevixibat vs. Placebo | Effekt |
|--|---|---------------------------------|---------------------|---------------------------------|--|--------|
| | N | Personen mit Ereignis, n (%) | N | Personen mit Ereignis, n (%) | | |
| Mortalität | | | | | | |
| Todesfälle | N | Personen mit Ereignis, n (%) | N | Personen mit Ereignis, n (%) | Effektschätzer | |
| Odevixibat 40 µg/kg/Tag | | | | | | |
| Todesfälle | 23 | 0 | 20 | 0 | n. b. | ↔ |
| Odevixibat 120 µg/kg/Tag | | | | | | |
| Todesfälle | 23 | 0 | 20 | 0 | n. b. | ↔ |
| Morbidität | | | | | | |
| Krankheitssymptomatik anhand Albireo PRO/ObsRO¹⁾ | | | | | | |
| Anteil positiver Pruritus-Bewertungen²⁾ je Testperson in % | N | LS Mean (SE) | N | MW (SE) | Differenz LS Mean [95%-KI]; p-Wert | |
| Odevixibat 40 µg/kg/Tag | | | | | | |
| Betreuerbewertet (ObsRO) | 23 | 58,3 (8,6) | 20 | 30,1 (9,1) | 28,2 [9,8; 46,6]; 0,0016 | ↑ |
| Odevixibat 120 µg/kg/Tag | | | | | | |
| Betreuerbewertet (ObsRO) | 19 | 9 (47,4) | 20 | 30,1 (9,1) | 21,7 [1,9; 41,5]; 0,0163 | ↑ |

| Studie PEDFIC1 Darstellung der Ergebnisse | Odevixibat 40 µg/kg/Tag (N = 23) 120 µg/kg/Tag (N = 19) | | | Placebo (N = 20) | | | Odevixibat vs. Placebo | Effekt |
|---|---|---------------------------------|--|---------------------|---------------------------------|--|--|-----------------|
| | N | Personen mit Ereignis, n (%) | | N | Personen mit Ereignis, n (%) | | | |
| Anteil positiver Pruritus-Bewertungen²⁾ je Testperson – Responder-Analyse | | | | | | | | |
| Odevixibat 40 µg/kg/Tag | | | | | | | | |
| Personen ≥ 50% positiven Pruritus-Bewertungen (ObsRO) | 23 | 17 (73,9) | | 20 | 4 (20,0) | | 3,9 [1,6; 9,6]; 0,0018 | ↑ |
| Odevixibat 120 µg/kg/Tag | | | | | | | | |
| Personen ≥ 50% positiven Pruritus-Bewertungen (ObsRO) | 19 | 51,8 (9,5) | | 20 | 4 (20,0) | | 2,4 [0,8; 6,8]; 0,0537 | ↔ |
| Globaler Eindruck der Symptomschwere³⁾ – Responder-Analyse | | | | | | | | |
| Odevixibat 40 µg/kg/Tag | | | | | | | | |
| Jucken/Kratzen | 16 | - ⁵⁾ | | 13 | - ⁵⁾ | | - ⁵⁾ | - ⁵⁾ |
| Schlaf | 13 | - ⁵⁾ | | 13 | - ⁵⁾ | | - ⁵⁾ | - ⁵⁾ |
| Odevixibat 120 µg/kg/Tag | | | | | | | | |
| Jucken/Kratzen | 16 | - ⁵⁾ | | 13 | - ⁵⁾ | | - ⁵⁾ | - ⁵⁾ |
| Schlaf | 13 | - ⁵⁾ | | 13 | - ⁵⁾ | | - ⁵⁾ | - ⁵⁾ |
| Wachstumsdefizit | | | | | | | | |
| | N ⁶⁾ | Basel. MW (SD) | Änderung Woche 24 zu Basel. LS Mean (SE) | N ⁶⁾ | Basel. MW (SD) | Änderung Woche 24 zu Basel. LS Mean (SE) | Differenz LS Mean [95%-KI]; p-Wert | |
| Odevixibat 40 µg/kg/Tag | | | | | | | | |
| Größe (z-Wert) | 17 | -1,45 (1,29) | 0,10 (0,13) | 12 | -2,26 (1,52) | -0,22 (0,14) | 0,32 [0,00; 0,65]; 0,0255 | ↔ |
| Gewicht (z-Wert) | 18 | -0,74 (1,28) | 0,26 (0,11) | 12 | -1,52 (1,43) | -0,02 (0,12) | 0,28 [-0,01; 0,57]; 0,0277 | ↔ |
| BMI (z-Wert) | 17 | 0,41 (0,91) | 0,26 (0,15) | 12 | 0,10 (1,38) | 0,13 (0,17) | 0,13 [-0,27; 0,54]; 0,2590 | ↔ |
| Odevixibat 120 µg/kg/Tag | | | | | | | | |
| Größe (z-Wert) | 15 | -2,09 (1,62) | -0,07 (0,14) | 12 | -2,26 (1,52) | -0,22 (0,14) | 0,15 [-0,18; 0,48]; 0,1804 | ↔ |
| Gewicht (z-Wert) | 15 | -1,19 (1,50) | 0,05 (0,11) | 12 | -1,52 (1,43) | -0,02 (0,12) | 0,08 [-0,22; 0,37]; 0,3037 | ↔ |
| BMI (z-Wert) | 15 | 0,28 (1,19) | 0,11 (0,16) | 12 | 0,10 (1,38) | 0,13 (0,17) | -0,02 [-0,44; 0,39]; 0,5440 | ↔ |

| Studie PEDFIC1 Darstellung der Ergebnisse | Odevixibat 40 µg/kg/Tag (N = 23) 120 µg/kg/Tag (N = 19) | | | Placebo (N = 20) | | Odevixibat vs. Placebo | Effekt |
|--|---|---------------------------------|--|---------------------------------|------------------------|--|--|
| | N | Personen mit Ereignis n (%) | N | Personen mit Ereignis n (%) | Effektschätzer | | |
| Chirurgische Eingriffe | | | | | | | |
| Odevixibat 40 µg/kg/Tag | | | | | | | |
| Gallendiversionen | 23 | 0 | 20 | 0 | n. b. | ↔ | |
| Lebertransplantationen | 19 | 0 | 20 | 0 | n. b. | ↔ | |
| Odevixibat 120 µg/kg/Tag | | | | | | | |
| Gallendiversionen | 23 | 0 | 20 | 0 | n. b. | ↔ | |
| Lebertransplantationen | 19 | 0 | 20 | 0 | n. b. | ↔ | |
| Lebensqualität | | | | | | | |
| PedsQL | N ^{§)} | Basel. MW (SD) | Änderung Woche 24 zu Basel. MW (SE) | N ^{§)} | Basel. MW (SD) | Änderung Woche 24 zu Basel. MW (SE) | LS Mean Differenz [95%-KI]; p-Wert |
| Odevixibat 40 µg/kg/Tag | | | | | | | |
| Selbstberichtet | 2 | -7) | 2 | -7) | -7) | -7) | |
| Fremdberichtet | 13 | -7) | 10 | -7) | -7) | -7) | |
| Odevixibat 120 µg/kg/Tag | | | | | | | |
| Selbstberichtet | 4 | -7) | 2 | -7) | -7) | -7) | |
| Fremdberichtet | 9 | -7) | 10 | -7) | -7) | -7) | |
| Sicherheit | | | | | | | |
| Unerwünschte Ereignisse | N | Personen mit Ereignis, n (%) | N | Personen mit Ereignis, n (%) | RR [95%-KI]; p-Wert | | |
| Odevixibat 40 µg/kg/Tag | | | | | | | |
| Schwere UE | 23 | 1 (4,3) | 20 | 2 (10,0) | k. A. | -.14) | |
| SUE | 23 | 0 | 20 | 5 (25,0) | k. A. | -.14) | |
| Therapieabbruch aufgrund von UE | 23 | 0 | 20 | 0 | k. A. | -.14) | |
| Leberbezogene UE ⁹⁾ | 23 | 5 (21,7) | 20 | 4 (20,0) | k. A. | -.14) | |
| Leberbezogene UE beurteilt durch DSMB ¹⁰⁾ Bezug zur zugrundeliegenden Erkrankung | 23 | 9 (39,1) | 20 | 6 (30,0) | k. A. | -.14) | |
| Anderer Grund | | 8 (34,8) | | 6 (30,0) | | | |
| Studienmedikation | | 1 (4,3) | | 0 | | | |
| Vermutete UE arzneimittel- induzierter Leberschäden ¹¹⁾ Bezug zur zugrundeliegenden Erkrankung | 23 | 9 (39,1) | 20 | 6 (30,0) | k. A. | -.14) | |
| Anderer Grund | | 8 (34,8) | | 6 (30,0) | | | |
| Studienmedikation | | 1 (4,3) | | 0 | | | |
| Leberdekompensation ¹¹⁾ | 23 | 0 | 20 | 0 | k. A. | -.14) | |

| Studie PEDFIC1 Darstellung der Ergebnisse | Odevixibat 40 µg/kg/Tag (N = 23) 120 µg/kg/Tag (N = 19) | | Placebo (N = 20) | | Odevixibat vs. Placebo | Effekt |
|--|---|--------------------------------|---------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------|
| Schwere hepatotoxisch UE ¹²⁾ | 23 | 0 | 20 | 0 | k. A. | -. ¹⁴⁾ |
| Klinisch signifikante Diarrhö | 23 | 1 (4,3) | 20 | 1 (5,0) | k. A. | -. ¹⁴⁾ |
| Mangel an fettlöslichen Vitaminen ¹³⁾ | 23 | 0 | 20 | 0 | k. A. | -. ¹⁴⁾ |
| Odevixibat 120 µg/kg/Tag | | | | | | |
| Schwere UE | 19 | 2 (10,5) | 20 | 2 (10,0) | k. A. | -. ¹⁴⁾ |
| SUE | 19 | 3 (15,8) | 20 | 5 (25,0) | k. A. | -. ¹⁴⁾ |
| Therapieabbruch aufgrund von UE | 19 | 1 (5,3) | 20 | 0 | k. A. | -. ¹⁴⁾ |
| Leberbezogene UE ⁹⁾ | 19 | 6 (31,6) | 20 | 4 (20,0) | k. A. | -. ¹⁴⁾ |
| <i>Leberbezogene UE beurteilt durch DSMB¹⁰⁾</i> Bezug zur zugrundeliegenden Erkrankung Anderer Grund Studienmedikation | 19 | 9 (47,4) 9 (47,4) 0 0 | 20 | 6 (30,0) 6 (30,0) 0 0 | k. A. | -. ¹⁴⁾ |
| <i>Vermutete UE arzneimittel- induzierter Leberschäden ¹¹⁾</i> Bezug zur zugrundeliegenden Erkrankung Anderer Grund Studienmedikation | 19 | 9 (47,4) 9 (47,4) 0 0 | 20 | 6 (30,0) 6 (30,0) 0 0 | k. A. | -. ¹⁴⁾ |
| Leberdekompensation ¹¹⁾ | 19 | 0 | 20 | 0 | k. A. | -. ¹⁴⁾ |
| Schwere hepatotoxische UE ¹²⁾ | 19 | 0 | 20 | 0 | k. A. | -. ¹⁴⁾ |
| Klinisch signifikante Diarrhö | 19 | 1 (5,3) | 20 | 1 (5,0) | k. A. | -. ¹⁴⁾ |
| Mangel an fettlöslichen Vitaminen ¹³⁾ | 19 | 0 | 20 | 0 | k. A. | -. ¹⁴⁾ |

- ¹⁾ In der Nutzenbewertung werden ausschließlich die Ergebnisse der Fremdbewertungen zu den Pruritus-Items berücksichtigt.
- ²⁾ Eine positive Pruritus-Bewertung ist definiert als ein Pruritus-Wert ≤ 1 oder mindestens ein Rückgang um 1 Punkt im Vergleich zum gerundeten Baseline-Wert im Pruritus-Item des morgendlichen bzw. abendlichen Albireo ObsRO.
- ³⁾ Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen herangezogen wurden. Zu Woche 24 liegen 16 Rückläufe (70 %) für die Behandlungsgruppe Odevixibat 40 µg/kg/Tag und jeweils 13 Rückläufe für die Behandlungsgruppe Odevixibat 120 µg/kg/Tag (68 %) und die Placebo-Gruppe (65 %) vor.
- ⁴⁾ Als Fremdbbericht durch die betreuende Person.
- ⁵⁾ Es liegen keine Auswertungen anhand eines adäquaten Responder-Kriteriums für Verbesserungen und/oder Verschlechterungen vor.
- ⁶⁾ Anzahl entspricht denjenigen Personen, die in die Analyse der Veränderung zu Woche 24 eingingen.
- ⁷⁾ Auf eine Darstellung der Ergebnisse wird verzichtet, da die Rücklaufquoten bezogen auf die Gesamtpopulation nicht erfüllt wurden (< 70 %) bzw. nicht exakt bestimmt werden konnten.
- ⁸⁾ Anzahl der Testpersonen in der Analyse der Veränderung von Baseline zu Woche 24.
- ⁹⁾ Gemäß Prüfpersonal.
- ¹⁰⁾ Beurteilt durch das DSMB.
- ¹¹⁾ Prüfung durch das DSMB. Für die Definition der Ereignisse, die dem DSMB zur Prüfung vorgelegt werden siehe Anhang.
- ¹²⁾ Auf Basis des SMQ „Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – nur schwere Ereignisse“.
- ¹³⁾ UE eines Mangels an fettlöslichen Vitaminen, die refraktär auf klinisch empfohlene Vitaminsupplementierung sind.
- ¹⁴⁾ Für die Nutzenbewertung werden die UE deskriptiv berichtet. Die Verwendung einseitiger p-Werte zur Analyse der UE wird als nicht adäquat eingeschätzt. Auch die Wahl des Analysemodells nach Greenland und Robins ohne Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren ist nicht nachvollziehbar. Im Anhang erfolgt eine ergänzende Darstellung der RR mit 95%-KI für die Vergleiche der Interventionsarme gegen Placebo.

Abkürzungen: Basel.: Baseline; DSMB: Data Safety Monitoring Board; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; n. b.: nicht bestimmbar; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMQ: Standard MedDRA Query; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 36: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie PEDFIC2; Interim-Datenschnitt: 20.07.2020

| Studie PEDFIC2 Darstellung der Ergebnisse | Odevixibat 120 µg/kg/Tag | | | |
|--|---|---|---|---|
| | Vorbehandelt ¹⁾ Kohorte 1 N = 34 | | Nicht-vorbehandelt ²⁾ Kohorte 1 + 2 N = 35 | |
| Mortalität | | | | |
| Todesfälle | Keine Todesfälle aufgetreten | | | |
| Morbidität | | | | |
| Krankheitssymptomatik mittels Albireo PRO/ObsRO | <i>N</i> | <i>MW (SE)</i> | <i>N</i> | <i>MW (SE)</i> |
| Anteil positiver Pruritus-Bewertungen je Testperson (%) bis Woche 24 ¹⁰⁾ | 26 ⁹⁾ | 32,6 (6,1) | 16 ⁹⁾ | 57,9 (9,4) |
| Globaler Eindruck der Symptomschwere/-veränderung | <i>N</i> | <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i> | <i>N</i> | <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i> |
| Jucken/Kratzen | - | -. ³⁾ | - | -. ³⁾ |
| Schlaf | - | -. ³⁾ | - | -. ³⁾ |
| Wachstumsdefizit | <i>N</i> | <i>MW (SE)</i> | <i>N</i> | <i>MW (SE)</i> |
| Größe | - | -. ³⁾ | - | -. ³⁾ |
| Gewicht | - | -. ³⁾ | - | -. ³⁾ |
| BMI | - | -. ³⁾ | - | -. ³⁾ |
| Chirurgische Eingriffe | <i>N</i> | <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i> | <i>N</i> | <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i> |
| Gallendiversionen | 34 | 0 | 35 | 1 (3) |
| Lebertransplantationen | 34 | 0 | 35 | 1 (3) |
| Lebensqualität | | | | |
| PedsQL | <i>N</i> | <i>MW (SD)</i> | <i>N</i> | <i>MW (SD)</i> |
| Veränderung von Baseline Woche 24 | - | -. ³⁾ | - | -. ³⁾ |
| Sicherheit | | | | |
| Unerwünschte Ereignisse | <i>N</i> | <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i> | <i>N</i> | <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i> |
| Schwere UE | 34 | 1 (2,9) | 35 | 4 (11,4) |
| SUE | 34 | 0 | 35 | 4 (11,4) |
| Therapieabbruch aufgrund von UE | 34 | 0 | 35 | 3 (8,6) |
| Leberbezogene UE ⁴⁾ | 34 | 10 (29,4) | 35 | 6 (17,1) |
| Leberbezogene UE beurteilt durch DSMB ⁵⁾ | 34 | 14 (41,2) | 35 | 13 (37,1) |
| Bezug zur zugrundeliegenden Erkrankung | | 13 (38,2) | | 12 (34,3) |
| Anderer Grund | | 2 (5,9) | | 0 |
| Studienmedikation | | 0 | | 1 (2,9) |

| Studie PEDFIC2 Darstellung der Ergebnisse | Odevixibat 120 µg/kg/Tag | | | |
|--|--------------------------|---|----|---|
| | | Vorbehandelt ¹⁾ Kohorte 1 N = 34 | | Nicht-vorbehandelt ²⁾ Kohorte 1 + 2 N = 35 |
| Vermutete UE arzneimittelinduzierter Leberschäden ⁶⁾ | 34 | 11 (32,4) | 35 | 13 (37,1) |
| Bezug zur zugrundeliegenden Erkrankung | | 10 (29,4) | | 12 (34,3) |
| Anderer Grund | | 2 (5,9) | | 0 |
| Studienmedikation | | 0 | | 1 (2,9) |
| Leberdekompensation ⁶⁾ | 34 | 1 (2,9) | 35 | 0 |
| Schwere hepatotoxisch UE ⁷⁾ | 34 | 2 (5,9) | 35 | 0 |
| Klinisch signifikante Diarrhö | 34 | 0 | 35 | 0 |
| Mangel an fettlöslichen Vitaminen ⁸⁾ | 34 | 0 | 35 | 0 |

- ¹⁾ Vorbehandelte Kohorte bestehend aus Personen, die in Studie PEDFIC1 Odevixibat 40 µg/kg/Tag oder 120 µg/kg/Tag erhielten.
- ²⁾ Nicht vorbehandelte Kohorte bestehend aus Personen der Placebo-Gruppe von Studie PEDFIC2 und aus Kohorte 2.
- ³⁾ Bei Studie PEDFIC2 handelt es sich um eine laufende Studie. Ein wesentlicher Teil der Studienpopulation hat die Studienvisiten zu Woche 24 noch nicht erreicht. Die Daten zum Interim-Datenschnitt vom 20.07.2020 werden als nicht verwertbar eingestuft.
- ⁴⁾ Gemäß Prüfpersonal.
- ⁵⁾ Beurteilt durch das DSMB.
- ⁶⁾ Prüfung durch das DSMB. Für die Definition der Ereignisse, die dem DSMB zur Prüfung vorgelegt werden, siehe Anhang.
- ⁷⁾ Auf Basis des SMQ „durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – nur schwere Ereignisse“.
- ⁸⁾ UE eines Mangels an fettlöslichen Vitaminen, die refraktär auf klinisch empfohlene Vitaminsupplementierung sind.
- ⁹⁾ Anzahl der Personen für die Daten vorliegen bis zum Interim-Datenschnitt vom 20.07.2020.
- ¹⁰⁾ Fremdbewertung durch betreuende Person. Ergebnisse werden als nicht aussagekräftig eingestuft, da für einen relevanten Anteil der Testpersonen noch keine Daten vorliegen.

Abkürzungen: DSMB: Data Safety Monitoring Board; MW: Mittelwert; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMQ: Standard MedDRA Query; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Referenzen

1. **Albireo AB.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Odevixibat (Bylvy) [unveröffentlicht]. 13.09.2021.
2. **Albireo AB.** 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 (PEDFIC1); clinical study protocol [unveröffentlicht]. 24.07.2019.
3. **Albireo AB.** 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 (PEDFIC1); clinical study report [unveröffentlicht]. 30.10.2020.
4. **Albireo AB.** 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 (PEDFIC1); statistical analysis plan, v1.2 [unveröffentlicht]. 25.08.2020.
5. **Albireo AB.** 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 (PEDFIC1); Zusatzanalysen der Sicherheitsendpunkte [unveröffentlicht]. 2021.
6. **Albireo AB.** 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 (PEDFIC1); Zusatzanalysen der Wirksamkeitsendpunkte [unveröffentlicht]. 2021.
7. **Albireo AB.** 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 (PEDFIC2): addendum to interim clinical study report. 2021.
8. **Albireo AB.** 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 (PEDFIC2); clinical study protocol [unveröffentlicht]. 18.03.2020.
9. **Albireo AB.** 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 (PEDFIC2); interim clinical study report [unveröffentlicht]. 30.10.2020.
10. **Albireo AB.** 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 (PEDFIC2); statistical analysis plan; v1.2 [unveröffentlicht]. 25.08.2020.
11. **Alissa FT, Jaffe R, Shneider BL.** Update on progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46(3):241-252.
12. **Baker A, Kerkar N, Todorova L, Kamath BM, Houwen RHJ.** Systematic review of progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2019;43(1):20-36.
13. **Connelly M, Rapoff MA.** Assessing health-related quality of life in children with recurrent headache: reliability and validity of the PedsQLTM 4.0 in a pediatric headache sample. *J Pediatr Psychol* 2006;31(7):698-702.
14. **Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E.** Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Orphanet J Rare Dis* 2009;4(1).

15. **European Medicines Agency (EMA).** Bylvay (International non-proprietary name: odevixiba): European public assessment report; EMEA/H/C/004691/0000 [online]. 20.05.2021. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 02.12.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/bylvay-epar-public-assessment-report_en.pdf.
16. **European Medicines Agency (EMA).** Bylvay: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EPAR Product information) [online]. Amsterdam (NED): EMA; 2021. [Zugriff: 02.12.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/bylvay-epar-product-information_de.pdf.
17. **Greenland S, Robins JM.** Estimation of a common effect parameter from sparse follow-up data. *Biometrics* 1985;41(1):55-68.
18. **Gunaydin M, Bozkurter Cil AT.** Progressive familial intrahepatic cholestasis: diagnosis, management, and treatment. *Hepat Med* 2018;10:95-104.
19. **Gwaltney C, Ivanescu C, Karlsson L, Warholic N, Horn P.** Validation of the PRUCISION caregiver-reported pruritus measure using data from the phase 3, randomised PEDFIC1 trial in paediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. WCPGHAN: 6th World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; 02.-05.06.2021; Wien, Österreich.
20. **Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Guo SS, Wei R, et al.** CDC growth charts: United States. *Adv Data* 2000(314):1-27.
21. **Mapi Research Trust.** Scoring and scaling of the pediatric quality of life inventory [online]. Lyon (FRA): Mapi Research Trust; 2017. [Zugriff: 02.12.2021]. URL: <https://www.pedsqol.org/PedsQL-Scoring.pdf>.
22. **McDiarmid SV, Anand R, Lindblad AS.** Development of a pediatric end-stage liver disease score to predict poor outcome in children awaiting liver transplantation. *Transplantation* 2002;74(2):173-181.
23. **Mehl A, Bohorquez H, Serrano MS, Galliano G, Reichman TW.** Liver transplantation and the management of progressive familial intrahepatic cholestasis in children. *World J Transplant* 2016;6(2):278-290.
24. **National Center for Health Statistics.** WHO growth standards are recommended for use in the U.S. for infants and children 0 to 2 years of age [online]. 09.09.2010. Atlanta (USA): Centers for Disease Control and Prevention (CDC). [Zugriff: 02.12.2021]. URL: https://www.cdc.gov/growthcharts/who_charts.htm.
25. **Van Wessel DBE, Thompson RJ, Gonzales E, Jankowska I, Shneider BL, Sokal E, et al.** Impact of Genotype, Serum Bile Acids, and Surgical Biliary Diversion on Native Liver Survival in FIC1 Deficiency. *Hepatology* 2021;74(2):892-906.
26. **Van Wessel DBE, Thompson RJ, Gonzales E, Jankowska I, Sokal E, Grammatikopoulos T, et al.** Genotype correlates with the natural history of severe bile salt export pump deficiency. *J Hepatol* 2020;73(1):84-93.
27. **Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D.** The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Ambul Pediatr* 2003;3(6):329-341.

28. **Varni JW, Seid M, Knight TS, Uzark K, Szer IS.** The PedsQL 4.0 Generic Core Scales: sensitivity, responsiveness, and impact on clinical decision-making. *J Behav Med* 2002;25(2):175-193.
29. **Varni JW, Seid M, Kurtin PS.** PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Med Care* 2001;39(8):800-812.
30. **Varni JW, Seid M, Rode CA.** The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med Care* 1999;37(2):126-139.
31. **Varni JW, Seid M, Smith Knight T, Burwinkle T, Brown J, Szer IS.** The PedsQL in pediatric rheumatology: reliability, validity, and responsiveness of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales and Rheumatology Module. *Arthritis Rheum* 2002;46(3):714-725.
32. **Vollset SE, Hirji KF, Elashoff RM.** Fast Computation of Exact Confidence Limits for the Common Odds Ratio in a Series of 2×2 Tables. *Journal of the American Statistical Association.* 1991;86(414):404-409.
33. **Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK, et al.** MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl* 2001;7(7):567-580.
34. **World Health Organization (WHO).** WHO Child Growth Standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age; methods and development [online]. Genf (SUI): WHO; 2006. [Zugriff: 02.12.2021].
URL: https://www.who.int/childgrowth/standards/Technical_report.pdf?ua=1.

Anhang

Definition und Bestimmung von hepatischen Ereignissen in Studie PEDFIC1 und PEDFIC2

Zur Prüfung der Daten von Testpersonen mit hepatischen Nebenwirkungen, einschließlich Fällen von vermuteter DILI und Patienten mit Leberdekompressionsereignissen, wurde eine DSMB eingesetzt, das aus 3 pädiatrischen Hepatologen und einem nicht verblindetem Biostatistiker bestand. Das DSMB untersucht auch Ereignisse, die in des SMQ „durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber - Nur schwere Ereignisse“. Das DSMB prüft jeden Fall und gibt seine Expertenmeinung über die Ätiologie (Leberbezug) des Ereignisses ab. Die Behandlungsgruppe der Testperson ist verblindet.

Definition von vermuteten arzneimittelinduzierten Leberschäden, die dem DSMB zur Prüfung vorgelegt werden.

- ALT oder AST $\geq 5 \times$ ULN, falls ALT oder AST zu Baseline normal waren, oder ein absoluter Schwellenwert von 800 U/l, je nachdem was zuerst eintritt
- ALT oder AST $\geq 3 \times$ Baseline, falls ALT oder AST zu Baseline abnormal war, oder ein absoluter Schwellenwert von 800 U/l, je nachdem was zuerst eintritt
- ALT oder AST $\geq 3 \times$ ULN oder 800 U/l, je nachdem was zuerst eintritt und Gesamtbilirubin $> 2 \times$ ULN
- Verdopplung des Gesamtbilirubin, falls das Gesamtbilirubin zu Baseline bei < 3 mg/dl lag
- Erhöhung des Gesamtbilirubin um > 3 mg/dl, falls Gesamtbilirubin bei ≥ 3 mg/dl zu Baseline
- INR-Erhöhung $> 1,5$, falls INR normal zu Baseline und die Erhöhung refraktär gegenüber Vitamin-K-Verabreichung ist
- INR-Erhöhung $> 0,4$, falls INR abnormal zu Baseline und die Erhöhung refraktär gegenüber Vitamin-K-Verabreichung ist
- Jegliche Erhöhung des Gesamtbilirubin und von Transaminasen, falls begleitet von entweder Symptomen einer klinischen Hepatitis (Erbrechen, Übelkeit, Schmerzen im rechten oberen Quadranten) oder einer immunologischen Reaktion (Ausschlag oder 5 % Eosinophilie)

Definition von Leberdekompressionsereignissen, die dem DSMB zur Prüfung vorgelegt werden.

- 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

Unerwünschte Ereignisse (Studie PEDFIC1) – Darstellung der Relativen Risiken

Tabelle 37: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in Studie PEDFIC1; Sicherheitspopulation, finaler Datenschnitt

| Studie PEDFIC1 Zusammenfassung der UE | Odevixibat 40 µg/kg/Tag N = 23 | Odevixibat 120 µg/kg/Tag N = 19 | Placebo N = 20 | Odevixibat 40 µg/kg/Tag vs. Placebo | Odevixibat 120 µg/kg/Tag vs. Placebo |
|--|--------------------------------------|---------------------------------------|-------------------|---|--|
| Personen mit ≥ 1 Ereignis | n (%) | n (%) | n (%) | RR [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert | RR [95%-KI] ¹⁾ p-Wert |
| UE | 19 (82,6) | 16 (84,2) | 17 (85,0) | - | - |
| Schwere UE | 1 (4,3) | 2 (10,5) | 2 (10,0) | 0,43 [0,04; 4,44]; k. A. | 1,05 [0,16; 6,74]; k. A. |
| SUE | 0 | 3 (15,8) | 5 (25,0) | n. b. | 0,63 [0,18; 2,29]; k. A. |
| Therapieabbruch aufgrund von UE | 0 | 1 (5,3) | 0 | n. b. | n. b. |

¹⁾ Das KI wird basierend auf Greenland und Robins (1985) [17] berichtet ohne Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht bestimmbar; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 38: UE mit Inzidenz ≥ 10 % in Studie PEDFIC1; Sicherheitspopulation, finaler Datenschnitt

| Studie PEDFIC1 UE mit Inzidenz ≥ 10 % | Odevixibat 40 µg/kg/Tag N = 23 | Odevixibat 120 µg/kg/Tag N = 19 | Placebo N = 20 | Odevixibat 40 µg/kg/Tag vs. Placebo | Odevixibat 120 µg/kg/Tag vs. Placebo |
|---|--------------------------------------|---------------------------------------|-------------------|---|--|
| MedDRA-System- organklasse Preferred Term | n (%) | n (%) | n (%) | RR [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert | RR [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert |
| Infektionen und para- sitäre Erkrankungen | 11 (47,8) | 11 (57,9) | 12 (60,0) | 0,80 [0,46; 1,39] k. A. | 0,96 [0,57; 1,63] k. A. |
| Infektion der oberen Atemwege | 3 (13,0) | 5 (26,3) | 3 (15,0) | 0,87 [0,20; 3,84] k. A. | 1,75 [0,49; 6,35] k. A. |
| Harnwegsinfektion | 1 (4,3) | 1 (5,3) | 3 (15,0) | 0,29 [0,03; 2,57] k. A. | 0,35 [0,04; 3,09] k. A. |
| Nasopharyngitis | 1 (4,3) | 2 (10,5) | 1 (5,0) | 0,87 [0,06; 13,02] k. A. | 2,11 [0,21; 21,36] k. A. |
| Grippe | 0 | 1 (5,3) | 2 (10,0) | n. b. | 0,53 [0,05; 5,34] k. A. |
| H1N1-Influenza | 0 | 0 | 2 (10,0) | n. b. | n. b. |
| Otitis media | 0 | 2 (10,0) | 0 | n. b. | n. b. |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 14 (60,9) | 8 (42,1) | 6 (30,0) | 2,03 [0,96; 4,28] k. A. | 1,40 [0,60; 3,29] k. A. |
| Diarrhö | 9 (39,1) | 4 (21,1) | 1 (5,0) | 7,83 [1,08; 56,52] k. A. | 4,21 [0,52; 34,36] k. A. |
| Erbrechen | 4 (17,4) | 3 (15,8) | 0 | n. b. | n. b. |
| Obstipation | 0 | 0 | 4 (20,0) | n. b. | n. b. |
| Allgemeine Erkrankun- gen und Beschwerden am Verabreichungsort | 9 (39,1) | 5 (26,3) | 5 (25,0) | 1,57 [0,63; 3,91] k. A. | 1,05 [0,36; 3,07] k. A. |
| Fieber | 7 (30,4) | 5 (26,3) | 5 (25,0) | 1,22 [0,46; 3,24] k. A. | 1,05 [0,36; 3,07] k. A. |

| Studie PEDFIC1 UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ | Odevixibat 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ N = 23 | Odevixibat 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ N = 19 | Placebo N = 20 | Odevixibat 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ vs. Placebo | Odevixibat 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ vs. Placebo |
|---|---|--|-------------------|--|---|
| MedDRA-System- organklasse <i>Preferred Term</i> | <i>n (%)</i> | <i>n (%)</i> | <i>n (%)</i> | <i>RR [95%-KI]¹⁾; p-Wert</i> | <i>RR [95%-KI]¹⁾; p-Wert</i> |
| Untersuchungen | 7 (30,4) | 8 (42,1) | 4 (20,0) | 1,52 [0,52; 4,45] k. A. | 2,11 [0,76; 5,86] k. A. |
| Alanin-Aminotransferase erhöht | 3 (13,0) | 3 (15,8) | 1 (5,0) | 2,61 [0,29; 23,13] k. A. | 3,16 [0,36; 27,78] k. A. |
| Bilirubin im Blut erhöht | 3 (13,0) | 2 (10,5) | 2 (10,0) | 1,30 [0,24; 7,04] k. A. | 1,05 [0,16; 6,74] k. A. |
| Alkalische Phosphatase im Blut erhöht | 1 (4,3) | 2 (10,5) | 1 (5,0) | 0,87 [0,06; 13,02] k. A. | 2,11 [0,21; 21,36] k. A. |
| Kreatinphosphokinase im Blut erhöht | 0 | 1 (5,3) | 2 (10,0) | n. b. | 0,53 [0,05; 5,34] k. A. |
| Leukozytenzahl erhöht | 0 | 0 | 2 (10,0) | n. b. | n. b. |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums u. Mediastinums | 3 (13,0) | 4 (21,1) | 4 (20,0) | 0,65 [0,17; 2,57] k. A. | 1,05 [0,31; 3,62] k. A. |
| Husten | 0 | 2 (10,5) | 3 (15,0) | n. b. | 0,70 [0,13; 3,75] k. A. |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | 3 (13,0) | 2 (10,5) | 6 (30,0) | 0,43 [0,13; 1,52] k. A. | 0,35 [0,08; 1,53] k. A. |
| Ausschlag | 0 | 0 | 3 (15,0) | n. b. | n. b. |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 2 (8,7) | 0 | 5 (25,0) | 0,35 [0,08; 1,60] k. A. | n. b. |
| Kratzer | 1 (4,3) | 0 | 2 (10,0) | 0,43 [0,04; 4,44] k. A. | n. b. |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 0 | 3 (15,8) | 3 (15,0) | n. b. | 1,05 [0,24; 4,59] k. A. |
| Vitamin-D-Mangel | 0 | 2 (10,5) | 1 (5,0) | n. b. | 2,11 [0,21; 21,36] k. A. |
| Psychiatrische Erkrankungen | 0 | 1 (5,3) | 3 (15,0) | n. b. | 0,35 [0,04; 3,09] k. A. |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 0 | 2 (10,5) | 1 (5,0) | n. b. | 2,11 [0,21; 21,36] k. A. |
| Splenomegalie | 0 | 2 (10,5) | 0 | n. b. | n. b. |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | 0 | 2 (10,5) | 1 (5,0) | n. b. | 2,11 [0,21; 21,36] k. A. |
| Erkrankungen des Nervensystems | 0 | 2 (10,5) | 1 (5,0) | n. b. | 2,11 [0,21; 21,36] k. A. |

¹⁾ Das KI wird basierend auf Greenland und Robins (1985) [17] berichtet ohne Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. b.: nicht bestimmbar; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwere unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen

Tabelle 39: Schwere UE mit Inzidenz $\geq 5\%$ nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Terms in Studie PEDFIC1; Sicherheitspopulation, finaler Datenschnitt

| Studie PEDFIC1 Schwere UE mit Inzidenz $\geq 5\%$ | Odevixibat 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ N = 23 | Odevixibat 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ N = 19 | Placebo N = 20 | Odevixibat 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ vs. Placebo | Odevixibat 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ vs. Placebo |
|---|---|--|-------------------|--|---|
| MedDRA-System- organklasse <i>Preferred Term</i> | <i>n (%)</i> | <i>n (%)</i> | <i>n (%)</i> | <i>RR [95%-KI]¹⁾; <i>p</i>-Wert</i> | <i>RR [95%-KI]¹⁾; <i>p</i>-Wert</i> |
| Infektionen und para- sitäre Erkrankungen | 0 | 0 | 2 (10,0) | n. b. | n. b. |
| Hand-Fuß-Mund- Krankheit | 0 | 0 | 1 (5,0) | n. b. | n. b. |
| Grippe | 0 | 0 | 1 (5,0) | n. b. | n. b. |
| Untersuchungen | 1 (4,3) | 1 (5,3) | 0 | n. b. | n. b. |
| Leberfunktionstest erhöht | 0 | 1 (5,3) | 0 | n. b. | n. b. |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 0 | 1 (5,3) | 1 (5,0) | n. b. | 1,05 [0,07; 15,66] k. A. |
| Dehydratation | 0 | 1 (5,3) | 0 | n. b. | n. b. |
| Gewichtszunahme unzureichend | 0 | 0 | 1 (5,0) | n. b. | n. b. |
| Herzerkrankungen | 0 | 1 (5,3) | 0 | n. b. | n. b. |
| Tachykardie supraventrikulär | 0 | 1 (5,3) | 0 | n. b. | n. b. |
| Psychiatrische Erkrankungen | 0 | 0 | 1 (5,0) | n. b. | n. b. |
| Schlaflosigkeit | 0 | 0 | 1 (5,0) | n. b. | n. b. |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | 0 | 0 | 1 (5,0) | n. b. | n. b. |
| Pruritus | 0 | 0 | 1 (5,0) | n. b. | n. b. |
| Chirurgische und medizinische Eingriffe | 0 | 1 (5,3) | 0 | n. b. | n. b. |
| Katheterablation | 0 | 1 (5,3) | 0 | n. b. | n. b. |

¹⁾ Das KI wird basierend auf Greenland und Robins (1985) [17] berichtet ohne Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. b.: nicht bestimmbar; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen

Tabelle 40: SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Terms in Studie PEDFIC1; Sicherheitspopulation, finaler Datenschnitt

| Studie PEDFIC1 SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ | Odevixibat 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ N = 23 | Odevixibat 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ N = 19 | Placebo N = 20 | Odevixibat 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ vs. Placebo | Odevixibat 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ vs. Placebo |
|---|---|--|-------------------|--|---|
| MedDRA-System- organklasse <i>Preferred Term</i> | <i>n (%)</i> | <i>n (%)</i> | <i>n (%)</i> | <i>RR [95%-KI]¹⁾; p-Wert</i> | <i>RR [95%-KI]¹⁾; p-Wert</i> |
| Infektionen und para- sitäre Erkrankungen | 0 | 1 (5,3) | 4 (20,0) | n. b. | 0,26 [0,03; 2,15]; k. A. |
| Harnwegsinfektion | 0 | 1 (5,3) | 1 (5,0) | n. b. | 1,05 [0,07; 15,66]; k. A. |
| Gastroenteritis durch Adenovirus | 0 | 0 | 1 (5,0) | n. b. | n. b. |
| H1N1-Influenza | 0 | 0 | 1 (5,0) | n. b. | n. b. |
| Grippe | 0 | 0 | 1 (5,0) | n. b. | n. b. |
| Virusinfektion | 0 | 0 | 1 (5,0) | n. b. | n. b. |
| Virale Infektion der oberen Atemwege | 0 | 0 | 1 (5,0) | n. b. | n. b. |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | 0 | 0 | 2 (10,0) | n. b. | n. b. |
| Neurodermitis | 0 | 0 | 1 (5,0) | n. b. | n. b. |
| Pruritus | 0 | 0 | 1 (5,0) | n. b. | n. b. |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 0 | 1 (5,3) | 1 (5,0) | n. b. | 1,05 [0,07; 15,66]; k. A. |
| Dehydratation | 0 | 1 (5,3) | 0 | n. b. | n. b. |
| Gewichtszunahme unzureichend | 0 | 0 | 1 (5,0) | n. b. | n. b. |
| Herzerkrankungen | 0 | 1 (5,3) | 0 | n. b. | n. b. |
| Tachykardie supraventrikulär | 0 | 1 (5,3) | 0 | n. b. | n. b. |
| Allgemeine Erkrankun- gen und Beschwerden am Verabreichungsort | 0 | 0 | 1 (5,0) | n. b. | n. b. |
| Fieber | 0 | 0 | 1 (5,0) | n. b. | n. b. |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 0 | 0 | 1 (5,0) | n. b. | n. b. |
| Hämatom der Ohrmuschel | 0 | 0 | 1 (5,0) | n. b. | n. b. |
| Untersuchungen | 0 | 1 (5,3) | 0 | n. b. | n. b. |
| Leberfunktionstest erhöht | 0 | 1 (5,3) | 0 | n. b. | n. b. |
| Psychiatrische Erkrankungen | 0 | 0 | 1 (5,0) | n. b. | n. b. |
| Schlaflosigkeit | 0 | 0 | 1 (5,0) | n. b. | n. b. |

¹⁾ Das KI wird basierend auf Greenland und Robins (1985) [17] berichtet ohne Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. b.: nicht bestimmbar; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 41: UE von besonderem Interesse in Studie PEDFIC1; Sicherheitspopulation, finaler Datenschnitt

| Studie PEDFIC1 UE von besonderem Interesse | Odevixibat 40 µg/kg/Tag N = 23 | Odevixibat 120 µg/kg/Tag N = 19 | Placebo N = 20 | Odevixibat 40 µg/kg/Tag vs. Placebo | Odevixibat 120 µg/kg/Tag vs. Placebo |
|--|--------------------------------------|---------------------------------------|-------------------|---|--|
| Personen mit ≥ 1 Ereignis | n (%) | n (%) | n (%) | RR [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert | RR [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert |
| Leberbezogene UE ²⁾ | 5 (21,7) | 6 (31,6) | 4 (20,0) | 1,09 [0,34; 3,50] k. A. | 1,58 [0,53; 4,74] k. A. |
| Leberbezogene UE beurteilt durch DSMB ³⁾ | | | | | |
| Bezug zur zugrunde- liegenden Erkrankung | 9 (39,1) | 9 (47,4) | 6 (30,0) | k. A. | k. A. |
| Anderer Grund | 8 (34,8) | 9 (47,4) | 6 (30,0) | | |
| Studienmedikation | 1 (4,3) | 0 | 0 | | |
| Vermutete UE arzneimittel- induzierter Leberschäden ⁴⁾ | | | | | |
| Bezug zur zugrunde- liegenden Erkrankung | 9 (39,1) | 9 (47,4) | 6 (30,0) | k. A. | k. A. |
| Anderer Grund | 8 (34,8) | 9 (47,4) | 6 (30,0) | | |
| Studienmedikation | 1 (4,3) | 0 | 0 | | |
| Leberdekomensation ⁴⁾ | 0 | 0 | 0 | n. b. | n. b. |
| Schwere hepatotoxische UE ⁵⁾ | 0 | 0 | 0 | - | - |
| Klinisch signifikante Diarrhö | 1 (4,3) | 1 (5,3) | 1 (5,0) | k. A. | k. A. |
| Mangel an fettlöslichen Vitaminen ⁶⁾ | 0 | 0 | 0 | - | - |

¹⁾ Das KI wird basierend auf Greenland und Robins (1985) [17] berichtet ohne Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren.

²⁾ Gemäß Prüfpersonal

³⁾ Beurteilt durch das DSMB.

⁴⁾ Prüfung durch das DSMB. Für die Definition der Ereignisse, die dem DSMB zur Prüfung vorgelegt werden siehe Anhang.

⁵⁾ Auf Basis des SMQ „durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – nur schwere Ereignisse“.

⁶⁾ UE eines Mangels an fettlöslichen Vitaminen, die refraktär auf klinisch empfohlene Vitaminsupplementierung sind.

Abkürzungen: DSMB: Data Safety Monitoring Board; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. b.: nicht bestimmbar; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis.