

# Amendment



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**zur Nutzenbewertung 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**

Nutzenbewertung vom 15. Dezember 2021

Datum des Amendments: 11. Januar 2022

## **Inhaltsverzeichnis**

Tabellenverzeichnis .....	3
Abkürzungsverzeichnis .....	4
1 Hintergrund .....	5
2 Fragestellung .....	5
3 Liste der verwendeten Quellen .....	5
4 Ergebnisse .....	6
4.1 Serumgallensäure .....	6
4.2 Schlafparameter des Albireo PRO/ObsRO .....	8
Referenzen.....	10

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Responder-Analyse Anzahl Personen mit 70%iger Verringerung des sBA-Spiegels von Baseline zum Behandlungsende oder Erreichen eines sBA-Spiegels von < 70 µmol/l nach einer Behandlungsphase von 24 Wochen in Studie PEDFIC1; FAS, finaler Datenschnitt.....	7
Tabelle 2:	Veränderung des nüchternen sBA-Spiegels zu Woche 22–24 (Behandlungsende) in Studie PEDFIC1; FAS, finaler Datenschnitt.....	8

## **Abkürzungsverzeichnis**

Albireo ObsRO	Albireo Observer-Reported Outcome
Albireo PRO	Albireo Patient-Reported Outcome
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
KI	Konfidenzintervall
MW	Mittelwert
PFIC	Progressive familiäre intrahepatische Cholestase
pU	pharmazeutischer Unternehmer
sBA	Serumgallensäure
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

## 1 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.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen: Progressive familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC) im Alter ab 6 Monaten.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 13. September 2021 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studien wurden die pivotale Studie PEDFIC1 und die supportive Studie PEDFIC2 für die Nutzenbewertung herangezogen. Bei Studie PEDFIC1 handelt es sich 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. 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.

Die Nutzenbewertung wurde am 15. Dezember 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 24. Januar 2021 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um die Bewertung und Darstellung des Endpunkts „Serumgallensäure“ (sBA) sowie der erneuten methodischen Bewertung der Schlafparameter des Albireo PRO/ObsPRO.

## 2 Fragestellung

Mit diesem Amendment wird der Endpunkt „Serumgallensäure“ ergänzend dargestellt und die Schlafparameter des Albireo PRO/ObsPRO erneut bewertet.

## 3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Odevixibat wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 05.01.2022 [11]
- Herstellerdossier [1]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der pivotalen Studie PEDFIC1 [2,3,4], inklusive Zusatzanalysen für das Herstellerdossier [5,6], und der supportiven Studie PEDFIC2 [7,8,9,10]

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Serumgallensäure

#### Studie PEDFIC1

Eine „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“ war definiert als der primäre Endpunkt der Studie PEDFIC1. Ein erhöhter sBA-Spiegel vor Randomisierung von  $\geq 100 \mu\text{mol/l}$  war Einschlusskriterium der Studie PEDFIC1. Blutentnahmen zur Analyse des sBA-Spiegels erfolgten bei allen Studiensitens.

Neben dem primären Endpunkt waren folgende Auswertungen des sBA-Spiegels in Studie PEDFIC1 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).
- Erreichen eines sBA-Spiegels von  $< 70 \mu\text{mol/l}$  nach einer Behandlungsphase von 24 Wochen (post hoc).

Gemäß Studienbericht liegen sBA-Werte für 18 Testpersonen (78 %) unter Odevixibat  $40 \mu\text{g/kg/Tag}$ , für 16 (84 %) unter Odevixibat  $120 \mu\text{g/kg/Tag}$  und für 15 (75 %) im Placebo-Arm zu Woche 22–24 vor. Die Wahl der Responseschwellen ( $< 70 \mu\text{mol/l}$  und Reduktion um 70 %) wurde nicht begründet und zur Validierung der Schwellenwerte liegen keine Unterlagen vor. Die Endpunkterhebung wird als valide betrachtet. Eine Bewertung des Endpunkts findet sich in der Nutzenbewertung [12].

Die Ergebnisse des Endpunkts sind aufgrund des Anteils fehlender Werte in der Auswertung als hoch verzerrt anzusehen.

In Tabelle 1 sind die Ergebnisse der Responder-Analyse für den primären Endpunkt „70%ige Verringerung des sBA-Spiegels von Baseline zum Behandlungsende oder Erreichen eines sBA-Spiegels von  $< 70 \mu\text{mol/l}$  nach einer Behandlungsphase von 24 Wochen“ dargestellt. Studienabbrecher und Personen mit fehlenden Werten am Ende der Behandlungsperiode wurden als Non-Responder gewertet. 10 Personen (44 %) unter Odevixibat  $40 \mu\text{g/kg/Tag}$  und 4 (21 %) unter Odevixibat  $120 \mu\text{g/kg/Tag}$  wurden als Responder klassifiziert, im Vergleich zu keiner Person im Placebo-Arm. Der pU berichtet das Relative Risiko (RR) als nicht berechenbar. Der einseitige p-Wert basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test ist für beide Vergleiche gegen Placebo statistisch signifikant.

Die Veränderung des nüchternen sBA-Spiegels zu Behandlungsende (Woche 22–24) im Vergleich zu Baseline ist in Tabelle 2 dargestellt. Auf Basis eines Modells für wiederholte Messungen (MMRM) zeigt sich in beiden Interventionsgruppen im Vergleich zu Placebo ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Odevixibat.

**Tabelle 1: Responder-Analyse Anzahl Personen mit 70%iger Verringerung des sBA-Spiegels von Baseline zum Behandlungsende oder Erreichen eines sBA-Spiegels von < 70 µmol/l nach einer Behandlungsphase von 24 Wochen in Studie PEDFIC1; FAS, finaler Datenschnitt**

Studie PEDFIC1 <sup>1)</sup> Anzahl Personen mit...	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] <sup>2)</sup> p-Wert <sup>3)</sup>	RR [95%-KI] <sup>2)</sup> p-Wert <sup>3)</sup>
70 % Verringerung oder sBA < 70 µmol/l <sup>4)</sup>	10 (43,5)	4 (21,1)	0	n. b. 0,0003 <sup>5)</sup>	n. b. 0,0174 <sup>5)</sup>
70 % Verringerung in sBA	10 (43,5)	4 (21,1)	0	n. b. 0,0003	n. b. 0,0174
sBA < 70 µmol/l	10 (43,5)	4 (21,1)	0	n. b. 0,0003	n. b. 0,0174

<sup>1)</sup> Wenn aufgrund von COVID-19 oder aus anderen Gründen keine Daten der Blutanalysen aus dem zentralen Labor verfügbar waren, wurden Daten der Blutanalysen aus lokalen Laboren verwendet. Der Ausgangswert ist der Durchschnitt der letzten 2 vorliegenden sBA-Werte vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. Die Wochen 22–24 sind der Durchschnitt aller in diesem Zeitraum erhobenen, nicht fehlenden Werte. Zur Bestimmung der Responder wurden die sBA-Durchschnittswerte der Erhebungen zu Woche 22 und Woche 24 verwendet. Personen mit fehlenden sBA-Werten sowohl in Woche 22 als auch in Woche 24 und Studienabbrecher, werden als Non-Responder gewertet.

<sup>2)</sup> Das KI wird basierend auf Greenland und Robins (1985) [13] berichtet, adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren unter Berücksichtigung der Pooling-Strategie. Der p-Wert wird aus dem 95%-KI berechnet.

<sup>3)</sup> Die RR wurden vom pU als „nicht berechenbar“ bezeichnet, daher liegen keine aus dem 95%-KI berechneten p-Werte vor. Für die Responder-Analysen wird der einseitige p-Wert basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test berücksichtigt.

<sup>4)</sup> Primärer Endpunkt der Studie PEDFIC1.

<sup>5)</sup> 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 beide Dosen Odevixibat und des nicht adjustierten p-Werts der Einzeldosis („Closed Testing Procedure“). Für den Vergleich Odevixibat 120 µg/kg/Tag gegen Placebo bleibt der p-Wert des nicht adjustierten Vergleichs (p = 0,0174) bestehen. Für den Vergleich Odevixibat 40 µg/kg/Tag wird dagegen der höhere p-Wert aus dem gepoolten Vergleich der Interventionsarme gegen Placebo (p = 0,0015) herangezogen. Der Effekt ist weiterhin statistisch signifikant.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; RR: Relatives Risiko; sBA: Serumgallensäure.

Tabelle 2: Veränderung des nüchternen sBA-Spiegels zu Woche 22–24 (Behandlungsende) in Studie PEDFIC1; FAS, finaler Datenschnitt

Studie PEDFIC1 Veränderung des nüchternen sBA-Spiegels	Odevixibat 40 µg/kg/Tag N = 23	Odevixibat 120 µg/kg/Tag N = 19	Placebo N = 20
<b>Baseline<sup>1)</sup></b>			
n (%)	23 (100)	19 (100)	20 (100)
MW (SD)	254,5 (114,4)	249,2 (150,2)	247,5 (100,3)
<b>Behandlungsende<sup>2)</sup> (Woche 22–24)<sup>1)</sup></b>			
n (%)	18 (78,3)	16 (84,2)	15 (75,0)
MW (SD)	105,8 (114,0)	188,3 (142,4)	256,2 (125,6)
Veränderung zu Woche 22–24 LS Mean (SE) <sup>3)</sup>	-122,3 (34,7)	-72,7 (37,1)	22,6 (37,4)
Differenz LS Mean <sup>3)</sup> (Odevixibat vs. Placebo) [95%-KI] <sup>3)</sup> p-Wert (einseitig) <sup>3)</sup>	-144,8 [-228,2, -61,5] 0,0005	-95,3 [-182,8, -7,7] 0,0168	–

<sup>1)</sup> Wenn aufgrund von COVID-19 oder aus anderen Gründen keine Daten der Blutanalysen aus dem zentralen Labor verfügbar waren, wurden Daten der Blutanalysen aus lokalen Laboren verwendet. Der Ausgangswert ist der Durchschnitt der letzten 2 vorliegenden sBA-Werte vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. Die Wochen 22–24 sind der Durchschnitt aller in diesem Zeitraum erhobenen, nicht fehlenden Werte.

<sup>2)</sup> Behandlungsende Woche 24 entspricht jeweils dem Durchschnitt der Erhebungen aus Woche 22–24.

<sup>3)</sup> MMRM mit Baseline-Daten zum nüchternen sBA-Spiegel als Kovariate und Behandlungsgruppe, Studienvsite, Behandlung x Visite-Interaktion, Behandlung x Baseline-Interaktion und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixe Effekte unter Verwendung der beobachteten Daten.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; PFIC: Progressive familiäre intrahepatische Cholestase; sBA: Serumgallensäure; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

## Studie PEDFIC1

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 wurden (der Median für die nicht-vorbehandelten Testpersonen liegt bei 21 Wochen), werden die Daten zur Serumgallensäure als nicht aussagekräftig erachtet.

## 4.2 Schlafparameter des Albireo PRO/ObsRO

Mit dem Albireo PRO (Albireo Patient-Reported Outcome) existiert eine selbstberichtete Version und mit dem Albireo ObsRO (Albireo Observer-Reported Outcome) eine fremdberichtete Version eines Patiententagebuchs, in dem folgende Items als Schlafparameter erhoben wurden (Fragen zum Pruritus wurden hierbei ausgeklammert):

### Albireo PRO

#### Items am Morgen

- Wie schwer war es, letzte Nacht wegen deines Juckreizes einzuschlafen?
- Wie schwer war es, letzte Nacht wegen deines Juckreizes durchzuschlafen?
- Bist du letzte Nacht wegen des Juckreizes aufgewacht?
- Wie müde fühlst du dich heute Morgen?

#### Items am Abend

- Wie müde warst du, seit du heute Morgen aufgewacht bist?

## Albireo ObsRO

### Items am Morgen

- Haben Sie Blut aufgrund von Kratzen gesehen, seit Ihr Kind letzte Nacht zu Bett gegangen ist?
- Brauchte Ihr Kind letzte Nacht aufgrund des Juckreizes eine Betreuungsperson, die ihm beim Einschlafen half?
- Brauchte Ihr Kind gestern Abend irgendwann in der Nacht eine Betreuungsperson, um es aufgrund des Juckreizes zu beruhigen?
- Brauchte Ihr Kind gestern Abend irgendwann in der Nacht eine Betreuungsperson, die aufgrund des Juckreizes bei ihm schlafen musste?
- Wie oft haben Sie bemerkt, dass Ihr Kind letzte Nacht aufgewacht ist?
- Hat Ihr Kind vor dem Schlafengehen verschreibungspflichtige oder rezeptfreie Medikamente eingenommen, die es möglicherweise schläfrig gemacht haben?

### Items am Abend

- Wie müde schien Ihr Kind heute zu sein?

Schlafprobleme in der Indikation PFIC sind eine Folge des Kratzverhaltens aufgrund des mit der Erkrankung einhergehenden schweren Pruritus der Patientinnen und Patienten. Die Relevanz von Frage 1 des ObsRO („Haben Sie Blut aufgrund von Kratzen gesehen, seit Ihr Kind letzte Nacht zu Bett gegangen ist?“) wird als fraglich angesehen, da Pruritus in der Nacht bereits über die Frage „Wie schlimm war das schlimmste Kratzen Ihres Kindes, seit es letzte Nacht zu Bett gegangen ist?“ erfasst ist.

Die Auswertung der Items zum Schlafverhalten im Studienbericht erfolgte gemäß Studienprotokoll und war rein deskriptiv. Für Modul 4 des Nutzendossiers wertet der pU post hoc die Veränderung der Schlafparameter in 4-wöchigen Intervallen (Woche 1–4, Woche 5–8, Woche 9–12 usw.) jeweils im Vergleich zu Baseline (Zeitraum 14 Tage vor erster Dosis der Studienmedikation), mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) aus. Eine Auswertung über den gesamten Behandlungszeitraum, wie für den Pruritus-Wert, liegt somit nicht vor.

Allgemein ist unklar, wie vollständig das elektronische Tagebuch ausgefüllt wurde. Daten diesbezüglich liegen nicht vor und eine Imputationsstrategie vergleichbar mit der Pruritus-Auswertung ist nicht beschrieben. Somit ist auch unklar, wie fehlende Einträge (Tage) in die Berechnung der Prozentsätze (Tage mit Blut aufgrund von Kratzen, Einnahme von Schlafmedikation, Hilfe beim Einschlafen, Notwendigkeit einer Beruhigung in der Nacht, Betreuungsperson muss beim Kind schlafen), Häufigkeiten (Häufigkeit des nächtlichen Erwachens) und Beurteilung der Müdigkeit am Abend gewertet wurden. 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. Daher ist nicht von einem rein zufälligen Auftreten fehlender Werte auszugehen. Hinzu kommt der signifikante Anteil an Testpersonen, die mangels Daten überhaupt nicht in die Analyse eingegangen sind: 17 % Testpersonen unter Odevixibat 40 µg/kg/Tag, 16 % Testpersonen unter Odevixibat 120 µg/kg/Tag und 30 % im Placebo-Arm.

Mit der Stellungnahme des pU ergeben sich für die Schlafparameter des Albireo PRO/ObsPRO keine Änderungen zur Nutzenbewertung.

## Referenzen

1. **Albeiro AB.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Odevixibat (Bylvay), Behandlung von progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase (PFIC); medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); 13.09.2021. [Zugriff: 28.01.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/739/#dossier>.
2. **Albeiro 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 (PEDFIC 1); clinical study protocol [unveröffentlicht]. 24.07.2019.
3. **Albeiro 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 (PEDFIC 1); clinical study report [unveröffentlicht]. 30.10.2020.
4. **Albeiro 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 (PEDFIC 1); statistical analysis plan, v1.2 [unveröffentlicht]. 25.08.2020.
5. **Albeiro 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 (PEDFIC 1); Zusatzanalysen der Sicherheitsendpunkte [unveröffentlicht]. 2021.
6. **Albeiro 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 (PEDFIC 1); Zusatzanalysen der Wirksamkeitsendpunkte [unveröffentlicht]. 2021.
7. **Albeiro 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 (PEDFIC 2); addendum to interim clinical study report. 2021.
8. **Albeiro 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 (PEDFIC 2); clinical study protocol [unveröffentlicht]. 18.03.2020.
9. **Albeiro 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 (PEDFIC 2); interim clinical study report [unveröffentlicht]. 30.10.2020.
10. **Albeiro 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 (PEDFIC 2); statistical analysis plan; v1.2 [unveröffentlicht]. 25.08.2020.
11. **Albeiro AB.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Odevixibat (Bylvay) [unveröffentlicht]. 05.01.2022.
12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung 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 [online]. Berlin (GER): G-BA; 15.12.2021. [Zugriff: 28.01.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5116/2021-09-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Odevixibat\\_D-725.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5116/2021-09-15_Nutzenbewertung-G-BA_Odevixibat_D-725.pdf).
13. **Greenland S, Robins JM.** Estimation of a common effect parameter from sparse follow-up data. *Biometrics* 1985;41(1):55-68.