

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. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Seladelpar

Dossierbewertung vom 16. Juni 2025

Datum des Amendments: 15. August 2025

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Hintergrund.....	5
2 Fragestellung.....	5
3 Liste der verwendeten Quellen.....	6
4 Ergebnisse	7
4.1 Charakterisierung der Studienpopulation	7
4.2 Morbidität	8
4.3 Sicherheit	13
4.4 Verzerrungspotential.....	14
5 Zusammenfassung.....	16
Referenzen	17
Anhang	18

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Herkunftsregionen der Studienpopulation; Studie RESPONSE, ITT-Population	7
Tabelle 2:	Fehlende Werte der e-Tagebucheinträge für die Pruritus NRS pro 7-tägigem Erhebungsfenster; Studie RESPONSE, ITT-Population (Datenschnitt: 30.08.2023) ...	10
Tabelle 3:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie RESPONSE.....	14
Tabelle 4:	Veränderung des PGI-S zu Monat 12 gegenüber Baseline, MMRM-Analysen; Studie RESPONSE, ITT-Population (Datenschnitt 30.08.2023).....	18

Abkürzungsverzeichnis

CERC	Clinical Event Review Committee
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
MMRM	Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (Mixed Effect Model for Repeated Measurements)
N	Anzahl
NRS	Numerical Rating Scale
PBC	Primär biliäre Cholangitis
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
UDCA	Ursodeoxycholsäure (Ursodeoxycholic Acid)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

1 Hintergrund

Seladelpar 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 Personen in folgender Indikation eingeschlossen:

Behandlung der primär biliären Cholangitis (PBC) in Kombination mit Ursodeoxycholsäure (UDCA) bei Erwachsenen, die nicht ausreichend auf UDCA allein ansprechen, oder als Monotherapie bei Patientinnen und Patienten, die UDCA nicht vertragen.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 14. März 2025 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie RESPONSE für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelte es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, Phase-III-Parallelgruppenstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Seladelpar bei Erwachsenen mit PBC. Während Teilnehmende mit UDCA-Unverträglichkeit Seladelpar als Monotherapie erhielten, wurde Seladelpar bei Personen, die zu Baseline mit UDCA behandelt wurden, in Kombination mit UDCA verabreicht.

Die Nutzenbewertung wurde am 16. Juni 2025 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 28. Juli 2025 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Im Rahmen der Stellungnahme führte der pU u. a. zur Operationalisierung und Analyse der Endpunkte „Pruritus NRS“, „5-D Itch“ und der klinischen PBC-Ereignisse (darunter auch „Hospitalisierung“) aus sowie zu den Analysen der unerwünschten Ereignisse (UE) ohne erkrankungsbezogene Ereignisse. Für die Pruritus NRS wurden zudem ergänzende Daten zu fehlenden Werten nachgereicht.

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine ergänzende Bewertung der nachgereichten Daten und Informationen zu den Endpunkten „Pruritus NRS“, „5-D Itch“, „Hospitalisierung“ sowie zu den Definitionen erkrankungsbezogener Ereignisse und deren Identifikation.

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die durch den pU im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung nachgereichten Informationen und/oder Daten zu den Endpunkten „Pruritus NRS“, „5-D Itch“ und „Hospitalisierung“ dargestellt und die Endpunkte auf dieser Grundlage neu bewertet. Zudem werden in Bezug auf die Sicherheitsanalysen die nachgereichten methodischen Informationen zur Identifikation erkrankungsbezogener Ereignisse dargestellt und folglich die Analyse der UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse erneut bewertet. Zusätzlich werden die nachgereichten Informationen zum Endpunkt „PGI-S“ ausgewertet (siehe Anhang) sowie Ergänzungen und Klarstellungen seitens des pU zu anderen methodischen Aspekten dargestellt, die als zentral erachtet werden.

3 Liste der verwendeten Quellen

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

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 07.07.2025 [8]
- Wortprotokoll der mündlichen Anhörung vom 28.07.2025 [5]
- Nachgereichte Informationen vom 01.08.2025 [9]
- Dossier des pU zu Seladelpar [7]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie RESPONSE [1,2,3,4]

4 Ergebnisse

In der Nutzenbewertung wurde kritisch angemerkt, dass sich in den Studienunterlagen keine explizite Nennung eines Datenschnitts findet. Gemäß Modul 4 erfolgte der Datenschnitt am 11.08.2023. In der Stellungnahme gibt der pU den 30.08.2023 als das korrekte Datum für den Datenschnitt an. Alle in der Nutzenbewertung und dem vorliegenden Amendment dargestellten Ergebnisse beziehen sich somit auf den Datenschnitt vom 30.08.2023.

4.1 Charakterisierung der Studienpopulation

In Tabelle 10 der Nutzenbewertung wurde unter anderem die Herkunftsregion der Studienteilnehmenden dargestellt. Etwa 39 % der Teilnehmenden waren aus dem EMEA-Raum (Europa, Naher Osten und Afrika), es blieb jedoch unklar, wie viele davon aus Europa kamen und wie viele Studienzentren in Deutschland beteiligt waren. Die Zusammenfassung von Europa, dem Nahen Osten und Afrika zu einer Kategorie wurde zudem als nicht differenziert genug erachtet, da sich die Versorgung in den Regionen stark unterscheiden kann. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reichte der pU eine differenziertere Darstellung der Herkunftsregion nach (Tabelle 1), welcher zufolge knapp 31 % der Personen im Seladelpar- und rund 37 % im Placebo-Arm aus Europa stammten. In der Gesamtschau erscheint die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext als wahrscheinlich. Der Anteil an beteiligten deutschen Studienzentren ist jedoch weiterhin unklar. Das in der Nutzenbewertung erwähnte Ungleichgewicht zwischen Seladelpar- (39 %) und Placebo-Arm (20 %) in Bezug auf den Anteil eingeschlossener Personen aus Nordamerika bleibt von den nachgelieferten Informationen unberührt und ist weiterhin zu beachten.

Tabelle 1: Herkunftsregionen der Studienpopulation; Studie RESPONSE, ITT-Population

Studie RESPONSE Herkunftsregionen der Studienpopulation	Seladelpar N = 128	Placebo N = 65
<i>Region, n (%)</i>		
Asien-Pazifik (APAC)	5 (3,9)	6 (9,2)
Europa, Naher Osten und Afrika (EMEA), <i>davon</i>	49 (38,3)	27 (41,5)
Europa	39 (30,5)	24 (36,9)
Naher Osten	10 (7,8)	3 (4,6)
Afrika	0	0
Lateinamerika	24 (18,8)	19 (29,2)
Nordamerika	50 (39,1)	13 (20,0)

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat.

4.2 Morbidität

Pruritus NRS

In der Nutzenbewertung wurde die Operationalisierung der Pruritus NRS nach Monat 6 und somit auch die Validität der Analysen nach Monat 6 als unklar eingestuft. Die Analysen zu Monat 12 wurden daher nur ergänzend dargestellt. Zudem wurde kritisch angemerkt, dass unabhängig vom Auswertungszeitpunkt keine Daten zur Vollständigkeit der e-Tagebucheinträge vorlagen, weshalb nicht feststellbar war, ob die Verteilung der fehlenden Werte zwischen den Studienarmen vergleichbar war. Das Verzerrungspotential wurde für die Analysen zu Monat 6 somit als „unklar“ und für die Analysen zu Monat 12 – u. a. auch aufgrund der niedrigen Rücklaufquoten (Seladelpar: 82 %; Placebo: 73,8 %) – als „hoch“ eingestuft. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reichte der pU ergänzende Informationen zur Operationalisierung der Pruritus NRS sowie Daten zur Verteilung der fehlenden e-Tagebucheinträge nach.

Parallelität der Erhebungen und Auswertungszeitpunkte (nach Monat 6)

Bezüglich der Erhebung nach Monat 6 wird in der Nutzenbewertung als unklar bewertet, ob für die jeweils 7 aufeinanderfolgenden Erhebungstage pro Monat ein fester Zeitraum präspezifiziert war, ob dieser Zeitraum individuell frei gewählt werden konnte oder ob eine gezielte Auswahl stattfand – und falls ja, wie und von wem diese Auswahl getroffen wurde. Folglich war unklar, ob nach Monat 6 eine Parallelität der Erhebungszeiten zwischen den Teilnehmenden und somit auch den Behandlungsarmen gewährleistet war.

Der pU führt hierzu aus, dass der 7-tägige Erhebungszeitraum für jeden Monat nach Monat 6 nicht frei gewählt wurde, sondern jeweils an die Visite zu Monat 6 gekoppelt war. Die 7 Erhebungstage entsprachen dabei jeweils den ersten 7 Tagen des Monats. Die Terminbestimmung der 7-Tage-Zeiträume wurde erst durch das tatsächliche Datum der Studienvisite zu Monat 6 ausgelöst. Wenn sich bspw. die Studienvisite zu Monat 6 für eine Studienperson um 14 Tage verspätete, sollten sich auch alle nachfolgenden 7-Tage-Fenster entsprechend verschieben.

Es ist jedoch unklar, welches Ausmaß an zeitlicher Verschiebung zulässig war, da sich in den Studienunterlagen und den nachgereichten Informationen widersprüchliche Angaben von u. a. 7 Tagen, 14 Tagen bis hin zu einem Monat finden. Das sehr breite Analysezeitfenster zu Monat 12 (67 Tage) deutet daraufhin, dass die zeitliche Lage der individuellen 7-Tage-Intervalle aufgrund terminlicher Verschiebungen zwischen den Teilnehmenden erheblich schwanken konnte, sodass Abstände von Erhebungen zwischen Personen von mehr als 2 Monaten für die Auswertung zu Monat 12 möglich waren. Da sich somit bei individuellen Abweichungen (wie bspw. Verspätungen) die 7-tägigen Erhebungszeiträume je Person in unterschiedlichem Ausmaß verschieben konnten, erscheint die Parallelität der Erhebungen weiterhin fraglich. Der pU reichte keine Daten nach, welche eine solche Parallelität zwischen den Behandlungsarmen belegen können.

Aus den Unterlagen ist zudem ersichtlich, dass die Zieltage für die Auswertung der Pruritus NRS – anders als bei anderen Endpunkten – nach Monat 6 nicht mit den Monatsangaben übereinstimmen. So liegt für die Pruritus-NRS-Analyse bspw. der Zieltag für Monat 12 mit Tag 326 deutlich (d. h. 39 Tage) vor dem erwartbaren Zieltag, welcher für die anderen Endpunkte (außer dem 5-D Itch) angewendet wurde (Tag 365). Dies spiegelt sich auch in der medianen Beobachtungsdauer für den Endpunkt „Pruritus NRS“ in beiden Studienarmen von 46,6 Wochen (jeweils min; max: 0,1; 46,6) wider, sodass keine tatsächlichen Werte zu Woche 52 vorlagen. Die geplante Abweichung von mehr als einem Monat und die daraus resultierende Kürzung der anvisierten Erhebungszeit für die Pruritus NRS auf 11 Monate konnten auf Grundlage der Einreichungen nicht nachvollzogen werden. Diese Einschränkung der geplanten Erhebungen betrifft jedoch beide Behandlungsarme und wirkt sich daher – anders als die Unklarheiten zur Parallelität der Erhebungen – nicht negativ auf das Verzerrungspotential aus, ist jedoch bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

Auswahl der Erhebungszeitpunkte (nach Monat 6)

Hinsichtlich der Auswertung konnte nicht nachvollzogen werden, warum zu den Auswertungsmonaten 9 und 12 im Vergleich zu den Monaten bis Monat 6 deutlich breitere Analysezeitfenster um den jeweiligen Erhebungszieltag definiert wurden. Da das Zeitfenster um den Zieltag für Monat 12 insgesamt 67 Tage breit war und die Erhebungen (ab Monat 6) monatlich für jeweils 7 Tage erfolgten, konnten in dieses Zeitfenster theoretisch zwei 7-tägige Erhebungen fallen. Präspezifizierte Kriterien zum Umgang mit solchen Fällen lagen in den Studienunterlagen nicht vor, sodass eine datengesteuerte Auswertung in der Nutzenbewertung nicht ausgeschlossen werden konnte.

Hierzu erläutert der pU, dass der Analysezeitraum von 67 Tagen lediglich die Variabilität des Zeitpunkts der Studienvisiten zu Monat 12 zwischen den Teilnehmenden widerspiegelt. Aufgrund individueller Abweichungen in den Vormonaten (s. o.) sei es möglich gewesen, dass eine Person die Studienvisite zu Monat 12 etwa einen Monat früher (als den Zieltag) absolvierte, eine andere etwa einen Monat später (als den Zieltag). Die Erhebungszeitpunkte wurden demnach je Monat und Person anhand von softwaregestützten Vorgaben festgelegt, sodass es für einen bestimmten Monat (bspw. Monat 12) für jede Person jeweils nur ein Erhebungszeitfenster gab, welches in das breitere personenübergreifende Analysezeitfenster fallen musste, um für die Analyse in Betracht gezogen zu werden.

Auf Grundlage dieser Angaben kamen für den Auswertungszeitpunkt zu Monat 12 nicht mehrere Erhebungen pro Individuum infrage. Damit wird nicht von einer datengesteuerten Auswertung für die Ergebnisse der Pruritus NRS zu Monat 12 ausgegangen.

Vollständigkeit der e-Tagebucheinträge (ganzer Studienverlauf)

- **Verteilung der gänzlich fehlenden e-Tagebucheinträge**
In der Nutzenbewertung wird kritisiert, dass durch das Fehlen von Daten zur Vollständigkeit der e-Tagebucheinträge nicht beurteilt werden kann, ob (gänzlich) fehlende Werte zwischen den Studienarmen gleich verteilt waren. Dies ist zentral für die Bewertung des Verzerrungspotentials. Die nachgereichten Daten zeigen, dass zu Monat 6 die fehlenden Werte zwischen den Studienarmen weitgehend gleich verteilt waren (Tabelle 2). Eine wesentliche Unklarheit zu den Auswertungen zu Monat 6, welche auch das Verzerrungspotential betrifft, konnte somit ausgeräumt werden. Zu Monat 12 fehlten für 18 % der Personen im Seladelpar-Arm (Tabelle 2) und für etwa 26 % der Personen im Placebo-Arm (alle) 7 Erhebungstage, sodass differenzielle Rückläufe vorliegen, die sich negativ auf das Verzerrungspotential auswirken.
- **Berechnung der 7-Tages-Durchschnittswerte**
Hinsichtlich der in der Nutzenbewertung angeführten Kritik, dass wöchentliche Durchschnittswerte unabhängig vom Analysezeitraum (bis Monat 6 bzw. Monat 12) bereits bei Vorliegen eines einzigen Wertes gebildet wurden, zeigen die nachgereichten Daten (Tabelle 2), dass zu Monat 6 etwa 83 % der Teilnehmenden im Seladelpar-Arm sowie knapp 86 % im Placebo-Arm maximal 3 von 7 fehlende Werte aufwiesen. Somit lag für den Großteil der Patientinnen und Patienten mehr als die Hälfte der Werte zur Durchschnittsberechnung vor. Zu Monat 12 beruhte die Durchschnittsberechnung jedoch nur bei 61 % im Seladelpar-Arm und knapp 54 % im Placebo-Arm auf mehr als der Hälfte der Werte (Tabelle 2).

Fazit

Auswertungen zu Monat 6

Für die Analyse zu Monat 6 wird das Verzerrungspotential in Folge der Auswertung der nachgereichten Daten als „gering“ eingestuft (zuvor als „unklar“ bewertet), da fehlende e-Tagebucheinträge zwischen den Studienarmen weitgehend gleich verteilt waren und bei einem Großteil der Teilnehmenden mehr als die Hälfte der 7-Tage-Werte zur Durchschnittsberechnung vorlagen (Seladelpar: 83 %; Placebo: 86 %).

Auswertungen zu Monat 12

Das Erhebungsvorgehen für die Pruritus NRS nach Monat 6 ist weiterhin nicht vollständig nachvollziehbar. Maßgeblich unklar bleibt das Ausmaß an zulässigen Abweichungen der Visiten von den Zieltagen und ob eine Parallelität der Erhebungszeitpunkte zwischen den Behandlungsarmen vorlag. Auf Grundlage der Nachreichungen wird aber nicht von einer ergebnisgesteuerten Auswahl von Erhebungszeitpunkten nach Monat 6 ausgegangen. Jedoch liegen zu Monat 12 weiterhin geringe und zwischen den Behandlungsarmen differenzielle Rücklaufquoten (Seladelpar: 82 %; Placebo: 74 %) sowie eine eingeschränkte Datenverfügbarkeit zur Berechnung der Durchschnittswerte vor.

In der Gesamtschau werden die Auswertungen zu Monat 12 nicht zur Nutzenbewertung herangezogen und weiterhin ergänzend dargestellt. Das Verzerrungspotential ist hoch.

Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt „Pruritus NRS“ lag in beiden Studienarmen bei 46,6 Wochen (jeweils min; max: 0,1; 46,6). Bei der Interpretation der Ergebnisse zu Monat 12 ist somit zu berücksichtigen, dass keine tatsächlichen Werte zu Woche 52 vorlagen.

Tabelle 2: Fehlende Werte der e-Tagebucheinträge für die Pruritus NRS pro 7-tägigem Erhebungsfenster; Studie RESPONSE, ITT-Population (Datenschnitt: 30.08.2023)

Studie RESPONSE Pruritus NRS	Fehlende Werte pro 7-tägigem Erhebungsfenster, n (%) ¹⁾							
	0	1	2	3	4	5	6	7
Seladelpar								
Monat 1	76 (59,4)	35 (27,3)	11 (8,6)	1 (0,8)	3 (2,3)	0	0	2 (1,6)
Monat 3	75 (58,6)	30 (23,4)	16 (12,5)	1 (0,8)	2 (1,6)	0	0	4 (3,1)
Monat 6	52 (40,6)	33 (25,8)	16 (12,5)	5 (3,9)	4 (3,1)	2 (1,6)	2 (1,6)	14 (10,9)
Monat 9	46 (35,9)	17 (13,3)	16 (12,5)	10 (7,8)	5 (3,9)	5 (3,9)	9 (7,0)	20 (15,6)
Monat 12	40 (31,3)	16 (12,5)	14 (10,9)	8 (6,3)	9 (7,0)	8 (6,3)	10 (7,8)	23 (18,0)
Placebo								
Monat 1	40 (61,5)	18 (27,7)	2 (3,1)	0	3 (4,6)	0	0	2 (3,1)
Monat 3	31 (47,7)	19 (29,2)	5 (7,7)	3 (4,6)	3 (4,6)	1 (1,5)	0	3 (4,6)
Monat 6	27 (41,5)	13 (20,0)	13 (20,0)	3 (4,6)	0	2 (3,1)	1 (1,5)	6 (9,2)
Monat 9	21 (32,3)	10 (15,4)	5 (7,7)	4 (6,2)	6 (9,2)	4 (6,2)	6 (9,2)	9 (13,8)
Monat 12	18 (27,7)	6 (9,2)	6 (9,2)	5 (7,7)	3 (4,6)	5 (7,7)	5 (7,7)	17 (26,2)

¹⁾ Der Prozentsatz je Tabellenzeile wurde berechnet unter Verwendung aller Patientinnen und Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe als Nenner.

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; NRS: Numerical Rating Scale.

5-D Itch

Die 5-D Itch wurde im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich als valide eingeschätzt und die Analyse zu Monat 12 für die Nutzenbewertung herangezogen. Das Verzerrungspotential wurde als „hoch“ eingestuft, unter anderem aufgrund der geringen Rücklaufquoten zu Monat 12 (Seladelpar: 75 %; Placebo: 70,8 %). Weitere Gründe für ein erhöhtes Verzerrungspotential betreffen Unklarheiten zur Vollständigkeit der e-Tagebucheinträge und Unklarheiten zur Parallelität der Erhebungszeitpunkte zwischen den Behandlungsarmen.

Anders als bei der „Pruritus NRS“ hat die Vollständigkeit der e-Tagebucheinträge hier gleichzeitig einen direkten Einfluss auf die Parallelität der Erhebungszeitpunkte. Hintergrund ist, dass bei der 5-D Itch für jeden Auswertungszeitpunkt (Monat 1, 3, 6, 9 und 12) ein spezifischer Zieltag definiert wurde und um diesen Zieltag herum jeweils ein Analysefenster gelegt wurde. In die resultierenden Analysefenster konnten mehrere der monatlichen Erhebungen fallen und zur Analyse ausgewählt werden. Dabei wurde immer derjenige Wert ausgewählt, der dem Zieltag am nächsten lag; bei gleichem Abstand wurde der später erhobene Wert verwendet. Die Analysefenster ab Monat 6 umfassten jeweils etwas mehr als 3 Monate. Aufgrund der sehr großen Breite der Analysefenster ab Monat 6 ist die Parallelität der Erhebungen zwischen den Studienarmen möglicherweise nicht gewährleistet. Der pU führt zudem aus, dass der Fragebogen für jeden Studienmonat nach Monat 6 nur einmal innerhalb eines 3-Tage-Zeitraums ausgefüllt werden konnte. Falls die 5-D Itch innerhalb dieses dreitägigen Zeitraums nicht ausgefüllt wurde, wurden die Daten für diesen Monat als fehlend betrachtet, sodass ggf. auf eine andere Erhebung innerhalb des Analysezeitraums zurückgegriffen werden musste, die möglicherweise weiter vom Zieltag entfernt war.

Da keine adäquaten Daten zur Beurteilung der Vollständigkeit der e-Tagebucheinträge nachgereicht wurden, lässt sich weiterhin nicht nachvollziehen, wie viele und vor allem welche der Erhebungen je Behandlungsarm fehlen bzw. wie die fehlenden Daten je Behandlungsarm verteilt waren. Es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass diese zwischen den Behandlungsarmen ungleich verteilt waren und die Parallelität der Erhebungen ist unklar.

Analog zur Pruritus NRS ist zu beachten, dass der Zieltag für die Auswertung zu Monat 12 mit Tag 323 deutlich (d. h. 42 Tage) vor dem erwartbaren Zieltag lag, welcher für die anderen Endpunkte angewendet wurde (Tag 365). Dies spiegelt sich auch in der medianen Beobachtungsdauer für den Endpunkt „5-D Itch“ in beiden Studienarmen von 44 Wochen (für Seladelpar min; max: 4,1; 46 / für Placebo min; max: 0,1; 45,1) wider, sodass keine tatsächlichen Werte zu Woche 52 vorlagen. Die geplante Abweichung von mehr als einem Monat und die daraus resultierende Kürzung der anvisierten Erhebungszeit für die 5-D Itch auf 11 Monate konnten auf Grundlage der Einreichungen nicht nachvollzogen werden. Da diese Einschränkung jedoch beide Behandlungsarme betrifft, wirkt sie sich – anders als die Unklarheiten zur Parallelität der Erhebungen – nicht negativ auf das Verzerrungspotential aus, ist jedoch bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotential für die 5-D Itch weiterhin als „hoch“ eingestuft.

Hospitalisierung

Aufgrund einer unzureichend beschriebenen Operationalisierung wurde die Validität des PBC-Ereignisses „Hospitalisierung“ in der Nutzenbewertung als unklar eingestuft; aus Transparenzgründen erfolgte eine Darstellung im Anhang.

Gemäß der in der Nutzenbewertung dargelegten Operationalisierungen wurden Hospitalisierungen aufgrund eines neuen Auftretens oder eines Wiederauftretens folgender Ereignisse erfasst:

- Varizenblutung;
- hepatische Enzephalopathie (definiert durch einen West-Haven-Score ≥ 2);
- spontane bakterielle Peritonitis (bestätigt durch Kultur aus diagnostischer Parazentese).

Den Studienunterlagen konnte u. a. nicht entnommen werden, wie und anhand welcher Hilfsmittel der West-Haven-Score erhoben bzw. ermittelt wurde. Ebenso war unklar, wie und durch wen die Feststellung einer Varizenblutung oder einer spontanen bakteriellen Peritonitis erfolgte. Eine Definition, welche Länge und Art der Hospitalisierung (aufgrund der genannten Symptome) im Rahmen des Endpunkts gewertet wurde und welche nicht, lag ebenfalls nicht vor.

Der pU reichte nach der mündlichen Anhörung zusätzliche Informationen zur Operationalisierung nach. Er stellt klar, dass die Erfassung im Rahmen der UE erfolgte, wobei Hospitalisierungen nach den „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE) wie folgt definiert und erfasst wurden:

- Erfasst wurden alle ungeplanten Krankenhausaufenthalte mit einer Dauer von mindestens 24 Stunden, die im Zusammenhang mit einem unerwünschten Ereignis standen.
- Nicht berücksichtigt wurden geplante oder elektive Aufenthalte ohne Bezug zu einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) oder einem PBC-spezifischen Endpunkt.

Die Einschätzung einer hepatischen Enzephalopathie erfolgte durch das ärztliche Prüfpersonal anhand klinischer Beobachtungen und dokumentierter Symptome. Die Graduierung des Schweregrads basierte auf den West-Haven-Kriterien. Die Kriterien umfassen 5 Grade und werden gemäß der vom pU zitierten S2k-Leitlinie [6] wie folgt definiert:

- (0) Keine Abnormalitäten
- (1) Mentale Verlangsamung, Antriebstörung, Konzentrationsschwäche, Schlafbedürfnis, Störung der Feinmotorik (z. B. Schriftbildveränderung)
- (2) Starke Müdigkeit (leichte Somnolenz), Lethargie, zeitlich desorientiert, verwaschene Sprache, Asterixis
- (3) Starke Somnolenz oder Sopor, zeitlich und örtlich desorientiert, unzusammenhängende Sprache, Hyper- oder Hyporeflexie, Asterixis, Krämpfe, Rigor
- (4) Koma, Muskeleigenreflexe erloschen, Muskelsteife

Hospitalisierungen aufgrund von hepatischer Enzephalopathie erfolgten, wenn ein Ereignis mit einem West-Haven-Score ≥ 2 bewertet wurde. Die Feststellung einer Varizenblutung bzw. einer spontanen bakteriellen Peritonitis erfolgte durch die Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals. Die finale Bewertung und Validierung des PBC-Ereignisses „Hospitalisierung“ erfolgte durch das CERC (Clinical Event Review Committee) anhand vordefinierter Kriterien, die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nicht nachgereicht wurden.

Demnach konnten mit der Stellungnahme einzelne Unklarheiten in Bezug auf Hospitalisierungen aufgrund einer hepatischen Enzephalopathie adressiert werden. Zudem geht aus den Ausführungen hervor, dass der ungeplante Krankenhausaufenthalt mindestens 24 Stunden dauern musste. Für die Feststellung einer Varizenblutung bzw. einer spontanen bakteriellen Peritonitis werden nach wie vor keine konkreten Kriterien genannt. Auch die Kriterien, anhand derer das CERC die Hospitalisierungsereignisse beurteilt hat, liegen weiterhin nicht vor. Da eine Varizenblutung ein

akuter medizinischer Notfall ist, wird davon ausgegangen, dass im Vergleich zur spontanen bakteriellen Peritonitis das Nichtvorliegen prädefinierter Diagnosekriterien weniger schwer ins Gewicht fällt.

Eine weitere fortbestehende Unklarheit ergibt sich aus den widersprüchlichen Angaben zwischen Modul 4 und den Studienunterlagen in Bezug auf die Interpretation der Ergebnisse, welche auch im Stellungnahmeverfahren nicht ausgeräumt werden konnte. Die dargestellten Ergebnisse in Modul 4 erwecken den Eindruck, dass diese die tatsächlich erfolgten Hospitalisierungen aufgrund der definierten Erkrankungsereignisse (s. o.) widerspiegeln. In den Studienunterlagen finden sich jedoch abweichende Ergebnisse für Hospitalisierungen, die durch das Prüfpersonal bzw. das CERC als tatsächliche Ereignisse (also als „positiv“) eingestuft wurden. Gemäß Studienunterlagen entsprechen die in Modul 4 dargestellten Fallzahlen hingegen den Ergebnissen für die „vom CERC beurteilten“ Hospitalisierungsereignisse. Es bleibt unklar, ob in Modul 4 somit sämtliche Fälle dargestellt sind, die potentiell als Hospitalisierungsereignis in Frage kamen und deshalb dem CERC zur Beurteilung vorgelegt wurden (aber nicht zwingend als tatsächliches Ereignis eingestuft wurden), oder was genau unter „vom CERC beurteilt“ in diesem Zusammenhang zu verstehen ist. Auf Grundlage der vorliegenden Informationen können die Ergebnisse nicht abschließend interpretiert werden.

Auf Basis der nachgereichten Informationen wird der Endpunkt „Hospitalisierung“ weiterhin nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, jedoch ergänzend dargestellt. Dabei werden primär die durch das CERC als „positiv“ eingestuften Ereignisse als relevant erachtet. Allerdings bestehen weiterhin Unsicherheiten in der Validität, da für die Feststellung einer spontanen bakteriellen Peritonitis keine konkreten Kriterien vorgelegt wurden.

4.3 Sicherheit

Der pU stellte im Stellungnahmeverfahren klar, dass die Effektschätzer für die Sicherheitsergebnisse adjustiert nach den Randomisierungsfaktoren berechnet wurden.

In Modul 4 erfolgte eine Darstellung der Gesamtraten der UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse, jedoch war unklar, um welche erkrankungsbezogenen Ereignisse es sich dabei handelte. In der schriftlichen Stellungnahme legte der pU daraufhin eine Liste an erkrankungsbezogenen Ereignissen vor, die im Rahmen der Analyse berücksichtigt wurden. Es war jedoch nicht ersichtlich, anhand welcher Methodik diese Ereignisse als Merkmale bzw. Symptome der Grunderkrankung identifiziert wurden. Nach der mündlichen Anhörung reichte der pU daraufhin die Information nach, dass die Identifikation im Rahmen der Dossiererstellung – also post-hoc – erfolgte, unter Berücksichtigung des Krankheitsbildes und der entsprechenden Symptomatik sowie unter Zuhilfenahme nationaler und internationaler Leitlinien. Eingehendere Informationen dazu wurden nicht nachgeliefert. Es bleibt weiterhin unklar, ob und inwiefern die Identifikation und Auswahl systematisch erfolgte, um zu gewährleisten, dass alle relevanten erkrankungsbezogenen Ereignisse berücksichtigt wurden. Die Ergebnisse der Gesamtraten der UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse werden daher nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

4.4 Verzerrungspotential

Eine aktualisierte Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunkt-Ebene wird in Tabelle 3 dargestellt.

Für den ergänzend dargestellten Endpunkt „Hospitalisierung“ erfolgt keine Bewertung des Verzerrungspotentials, da für die als primär relevant erachteten Ergebnisse (Fallzahlen für die Ereignisse, die durch das CERC als „positiv“ eingestuft wurden) keine Effektschätzer vorgelegt wurden.

Tabelle 3: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie RESPONSE

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Morbidität					
Pruritus					
Pruritus NRS					
• Pruritus NRS zu Monat 6	Ja	Ja ¹⁾²⁾	Nein	Nein	Niedrig
• Pruritus NRS zu Monat 12 (ergänzend dargestellt)	Ja	Nein ¹⁾³⁾	Nein	Ja ⁴⁾	Hoch
5-D Itch	Ja	Nein ⁵⁾	Nein	Ja ⁶⁾	Hoch
Sicherheit					
UE	Ja	Ja	Nein	Nein ⁷⁾⁸⁾	Niedrig

¹⁾ Die Pruritus NRS wurde über ein e-Tagebuch erfasst, bis einschließlich Monat 6 täglich und nach Monat 6 für 7 aufeinanderfolgende Tage pro Monat. Für die Auswertung Post-Baseline verwendet der pU jeweils den Durchschnitt eines 7-Tage-Intervalls, welcher den Zeitpunkten der Studienvsiten zugeordnet wird. Der Durchschnitt der 7-Tage-Intervalle wurde bereits berechnet, wenn nur ein einziger Wert vorlag (siehe Kapitel 2.3.2 in der Nutzenbewertung und Kapitel 4.2 im Amendment). Daten zur Vollständigkeit der e-Tagebucheinträge zeigen, dass fehlende Werte zwischen den Studienarmen weitgehend gleich verteilt waren. Zu Monat 6 lagen für den Großteil der Teilnehmenden (Seladelpar: 83 %; Placebo: 86 %) mehr als die Hälfte der Werte zur Durchschnittsberechnung vor. Zu Monat 12 beruhte der 7-Tage-Durchschnitt jedoch nur bei 61 % im Seladelpar-Arm und knapp 54 % im Placebo-Arm auf mehr als der Hälfte der Werte.

²⁾ Die Rücklaufquoten in den Studienarmen waren vergleichbar (Seladelpar: 94,5 %; Placebo: 93,8 %) und fehlende e-Tagebucheinträge zwischen den Studienarmen weitgehend gleich verteilt. Es wird von einem niedrigen Bias-Risiko ausgegangen.

³⁾ Die Rücklaufquoten zu Monat 12 lagen im Seladelpar-Arm bei 82 % und im Placebo-Arm bei 73,8 %. Auch wenn die fehlenden e-Tagebucheinträge zwischen den Studienarmen weitgehend gleich verteilt waren, wird aufgrund der geringen und differentiellen Rücklaufquoten von einem hohen Bias-Risiko ausgegangen.

⁴⁾ Das Erhebungsvorgehen nach Monat 6 ist unklar und es gibt Hinweise darauf, dass keine parallelen Messungen zwischen den Teilnehmenden und somit auch zwischen den Studienarmen sichergestellt waren (siehe Kapitel 2.3.2 in der Nutzenbewertung und Kapitel 4.2 im Amendment).

⁵⁾ Die 5-D Itch wurde im Rahmen des e-Tagebuchs bis einschließlich Monat 6 zweiwöchentlich und nach Monat 6 monatlich erfasst. Aufgrund der Methodik, wie den Zeitpunkten der Studienvsiten Werte für die 5-D Itch zugeordnet wurden, lässt sich nicht nachvollziehen, wie viele der tatsächlichen Erhebungen fehlen (siehe Kapitel 2.3.2 in der Nutzenbewertung und Kapitel 4.2 im Amendment). Daten zur Vollständigkeit der e-Tagebucheinträge liegen nicht vor. Dadurch kann nicht ausgeschlossen werden, dass fehlende Werte zwischen den Studienarmen ungleich verteilt waren. Die Rücklaufquoten zu Monat 12 lagen im Seladelpar-Arm bei 75 % und im Placebo-Arm bei 70,8 %.

Auch wenn die angegebenen Rücklaufquoten zwischen den Studienarmen weitgehend vergleichbar sind, wird aufgrund der dargelegten Einschränkungen von einem hohen Bias-Risiko ausgegangen.

- ⁶⁾ Für die Zuordnung der 5-D-Itch-Werte zu den jeweiligen Zeitpunkten der Studienvisiten wurden Zieltage definiert, um die teilweise sehr breite Zeitfenster gelegt wurden. Aus diesen Zeitfenstern wurde jeweils der Wert ausgewählt, der dem Zieltag für die Studienvisite am nächsten lag und bei gleichem Abstand wurde der spätere Termin verwendet (siehe Kapitel 2.3.2 in der Nutzenbewertung und Kapitel 4.2 im Amendment). Aufgrund der Breite dieser Zeitfenster könnten die gewählten Werte zeitlich weit vom Zieltag entfernt liegen. Dadurch ist die Parallelität der Erhebungen zwischen den Teilnehmenden und somit auch den Studienarmen möglicherweise nicht mehr gewährleistet.
- ⁷⁾ Für Teilnehmende, die in die Langzeitnachbeobachtungsstudie ASSURE wechselten, entfiel die reguläre Sicherheitsnachbeobachtung von 14 ± 3 Tagen nach Monat 12/EOT. Da der Anteil der in die ASSURE-Studie gewechselten Teilnehmenden zwischen den Studienarmen vergleichbar war, wird nicht von einer Verzerrung ausgegangen.
- ⁸⁾ Effektschätzer wurden adjustiert nach den Randomisierungsfaktoren berechnet.

Abkürzungen: EOT: Ende der Behandlung; ITT: Intention to Treat; NRS: Numerical Rating Scale; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UE: Unerwünschtes Ereignis.

5 Zusammenfassung

Im Stellungnahmeverfahren gibt der pU den 30.08.2023 als das korrekte Datum für den Datenschnitt an. Alle in der Nutzenbewertung und dem vorliegenden Amendment dargestellten Ergebnisse beziehen sich somit auf den Datenschnitt vom 30.08.2023.

Für die Analyse der Pruritus NRS zu Monat 6 wird das Verzerrungspotential in Folge der Auswertung der nachgereichten Informationen als „gering“ eingestuft (zuvor als „unklar“ bewertet). Die Validität der Pruritus-NRS-Analyse zu Monat 12 wird auch nach Bewertung der nachgereichten Informationen als „unklar“ eingestuft. Somit wird die Analyse zu Monat 12 nicht zur Nutzenbewertung herangezogen und weiterhin ergänzend dargestellt. Das Verzerrungspotential ist „hoch“.

In Bezug auf die 5-D Itch ist eine Parallelität der Erhebungen weiterhin fraglich. Zudem kann nach wie vor nicht nachvollzogen werden, ob fehlende Werte (in Bezug auf die tatsächlichen Erhebungen) zwischen den Studienarmen gleich verteilt waren. Das Verzerrungspotential für die 5-D Itch wird weiterhin als „hoch“ eingestuft.

Der Endpunkt „Hospitalisierung“ wird auf Basis der nachgereichten Informationen ergänzend dargestellt. Es bestehen weiterhin Unsicherheiten in der Validität, da für die Feststellung einer spontanen bakteriellen Peritonitis keine konkreten Kriterien vorgelegt wurden.

Die Methodik der Identifikation der erkrankungsbezogenen Ereignisse für die Auswertung der Gesamtraten der UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse ist weiterhin nicht bekannt. Die Gesamtraten der UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse werden weiterhin nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. In Bezug auf die in der Nutzenbewertung dargestellten Sicherheitsergebnisse stellt der pU klar, dass alle Effektschätzer adjustiert nach den Randomisierungsfaktoren berechnet wurden.

Referenzen

1. **CymaBay Therapeutics.** RESPONSE: a placebo-controlled, randomized, phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of seladelpar in patients with primary biliary cholangitis (PBC) and an inadequate response to or an intolerance to ursodeoxycholic acid (UDCA); clinical study report [unveröffentlicht]. 30.11.2023.
2. **CymaBay Therapeutics.** RESPONSE: a placebo-controlled, randomized, phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of seladelpar in patients with primary biliary cholangitis (PBC) and an inadequate response to or an intolerance to ursodeoxycholic acid (UDCA); protocol, version 4.1 [unveröffentlicht]. 14.02.2022.
3. **CymaBay Therapeutics.** RESPONSE: a placebo-controlled, randomized, phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of seladelpar in patients with primary biliary cholangitis (PBC) and an inadequate response to or an intolerance to ursodeoxycholic acid (UDCA); statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 28.08.2023.
4. **CymaBay Therapeutics.** RESPONSE: a placebo-controlled, randomized, phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of seladelpar in patients with primary biliary cholangitis (PBC) and an inadequate response to or an intolerance to ursodeoxycholic acid (UDCA); statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 29.08.2023.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Seladelpar (D-1170); stenografisches Wortprotokoll [online]. Berlin (GER): G-BA; 28.07.2025. [Zugriff: 05.08.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1192/2025-07-28_Wortprotokoll_Seladelpar_D-1170.pdf.
6. **Gerbes AL, Labenz J, Appenrodt B, Dollinger M, Gundling F, Gulberg V, et al.** Aktualisierte S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS): Komplikationen der Leberzirrhose; AWMF-Nr.: 021-017. Z Gastroenterol 2019;57(5):611-680.
7. **Gilead Sciences.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4A: Seladelpar (Seladelpar Gilead), zur Behandlung der primär biliären Cholangitis (PBC) in Kombination mit UDCA bei Erwachsenen, die nicht ausreichend auf UDCA alleine ansprechen, oder als Monotherapie bei Patienten, die UDCA nicht vertragen; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); 14.03.2025. [Zugriff: 05.08.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8574/2025_03_14_Modul4A_Seladelpar.pdf.
8. **Gilead Sciences.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Seladelpar [unveröffentlicht]. 07.07.2025.
9. **Gilead Sciences.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Seladelpar; Nachreichung [unveröffentlicht]. 01.08.2025.

Anhang

Hinsichtlich des Endpunkts „PGI-S“ bestanden Unklarheiten in Bezug auf die Skalenspannweite. Laut Studienunterlagen konnte der Endpunkt prädefiniert in 4 Kategorien beantwortet werden („kein Juckreiz“, „mild“, „moderat“ und „schwer“). In Modul 4 wird für die Post-hoc-Analysen mittels MMRM (Mixed Effect Model for Repeated Measurements) hingegen eine Likert-Skala von 1 („keine Symptome“) bis 5 („sehr starke Symptome“) beschrieben.

Der pU stellte klar, dass die abweichende Skalenspannweite in Modul 4 lediglich ein Übertragungsfehler war. Tatsächlich wurden die in den Studienunterlagen prädefinierten 4 Antwortkategorien für die post-hoc erfolgte MMRM-Analyse entsprechend in eine 4-stufige Likert-Skala übersetzt.

Dennoch besteht weiterhin eine Mehrfacherfassung der Juckreiz-Endpunkte und es wird weiterhin davon ausgegangen, dass der PGI-S im Vergleich zur 5-D Itch keine wesentlichen zusätzlichen Informationen generiert. Aus Transparenzgründen erfolgt eine nachträgliche Darstellung der MMRM-Analysen im Anhang.

*Tabelle 4: Veränderung des PGI-S zu Monat 12 gegenüber Baseline, MMRM-Analysen;
Studie RESPONSE, ITT-Population (Datenschnitt 30.08.2023)*

Studie RESPONSE PGI-S ¹⁾ zu Monat 12	Seladelpar N = 128	Placebo N = 65
<i>Baseline</i> ²⁾ n (%) MW (SD)	128 (100) 2,13 (0,98)	64 (98,5) 2,16 (0,95)
<i>Monat 12</i> n (%) MW (SD)	94 (73,4) 1,70 (0,80)	51 (78,5) 1,82 (0,93)
<i>Veränderung von Baseline zu Monat 12</i> n (%) ³⁾ LS Mean (SE) ⁴⁾	125 (97,7) ⁵⁾ -0,36 (0,07)	62 (95,4) ⁵⁾ -0,26 (0,09)
LS Mean Difference [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	-0,10 [-0,32; 0,11]; 0,35	

¹⁾ Patienteneinschätzung des Ausmaßes des Juckreizes.

²⁾ Baseline war definiert als arithmetisches Mittel aller verfügbaren Messungen bei Screening, Run-in, Tag 1 und ggf. ungeplanten Erhebungen vor oder an Tag 1.

³⁾ Anzahl an Personen, die sowohl einen Baseline-Wert als auch mindestens einen Wert nach Baseline aufwiesen und somit in das MMRM eingeschlossen wurden.

⁴⁾ MMRM mit unstrukturierter Kovarianzstruktur sowie Baseline, Randomisierungsstratum (ALP < 350 U/l vs. ALP ≥ 350 U/l), Behandlungsgruppe, Woche sowie die Interaktion zwischen Behandlung und Woche als Faktoren. Für die Freiheitsgrade im Nenner erfolgte eine Kenward-Roger-Korrektur. Die Interaktion zwischen Behandlung und Baseline-Wert wurde untersucht und als zusätzlicher Faktor aufgenommen, falls signifikant (p-Wert < 0,05). Es ist nicht ersichtlich, ob dies im vorliegenden Fall zutrifft.

⁵⁾ Prozentangaben aus eigener Berechnung.

Abkürzungen: ALP: Alkalische Phosphatase; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.