



Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Elafibranor (D-1115)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 24. Februar 2025
von 10:00 Uhr bis 10:47 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Ipsen Pharma GmbH**:

Frau Dumhard

Frau Dr. Hemstedt

Herr Dr. Schwenke

Frau Weikl

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)**:

Herr PD Dr. Sebode

Angemeldeter Teilnehmender **Direktor der Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg**:

Herr Prof. Dr. Schattenberg

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Dr. Falk Pharma GmbH**:

Herr Wittmann

Herr Erschig

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG**:

Frau Hohenester

Frau Weber

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat



Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich begrüße Sie ganz herzlich. Heute ist wieder Montag, Anhörungstag. Wir beginnen mit einem Orphan Drug, mit Elafibranor, zur Behandlung der primär biliären Cholangitis. Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung der Fachberatung Medizin vom 15. Januar dieses Jahres. Zu dieser Dossierbewertung und zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers haben Stellung genommen zum einen der betroffene pharmazeutische Unternehmer Ipsen Pharma GmbH, zum anderen Dr. Falk Pharma GmbH, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Ipsen Pharma müssten anwesend sein Frau Dumhard, Frau Dr. Hemstedt, Herr Dr. Schwenke und Frau Weikl, für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten Herr PD Dr. Sebode, der Direktor der Klinik für Innere Medizin II des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg Herr Professor Dr. Schattenberg, für Dr. Falk Pharma Herr Wittmann und Herr Erschig, für GlaxoSmithKline Herr PD Dr. Hohenester und Frau Weber sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, drei Takte zur Einführung und zum Wirkstoff zu sagen. Danach treten wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer möchte das für den pharmazeutischen Unternehmer machen? – Frau Dumhard, bitte.

Frau Dumhard (Ipsen Pharma): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir bedanken uns für die Einladung zur heutigen Anhörung. Ich darf uns von Ipsen zunächst kurz vorstellen: Frau Thekla Hemstedt aus unserer medizinischen Abteilung, Frau Carolin Weikl aus Market Access sowie Herr Karsten Schwenke für Fragen zur Methodik und Statistik. Mein Name ist Katharina Dumhard, ebenfalls aus Market Access.

Es geht heute um die Nutzenbewertung unseres neuen Arzneimittels Iqirvo mit dem Wirkstoff Elafibranor. Elafibranor ist zugelassen für die Behandlung der primär biliären Cholangitis, kurz PBC, in Kombination mit Ursodeoxycholsäure, kurz UDCA, bei Erwachsenen, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen oder als Monotherapie bei Patienten, die UDCA nicht vertragen. Ich möchte gerne zum Einstieg drei Punkte ansprechen: erstens das Krankheitsbild der PBC, zweitens die Behandlung von PBC und den Wirkmechanismus von Elafibranor und drittens die Studienergebnisse.

Zu Punkt 1, dem Krankheitsbild der PBC: Die PBC ist eine seltene Erkrankung der Leber. Sie ist autoimmun vermittelt, chronisch und führt zu einer fortschreitenden Schädigung der Gallengänge in der Leber. Die PBC betrifft mit circa 90 Prozent hauptsächlich Frauen. Die Diagnosestellung erfolgt in der Regel zwischen dem vierten und fünften Lebensjahrzehnt. Wenn die PBC unzureichend behandelt wird, kann sie zu Leberzirrhose, Leberzellkarzinom, Leberversagen und Tod führen. Die PBC beginnt mit einer Entzündung der kleinen Gallengänge in der Leber. Diese Entzündung behindert den Abfluss von Galle aus der Leber, wodurch sich Gallenflüssigkeit staut, eine Cholestase entsteht. Durch diesen Rückstau und die chronische Entzündung werden die Gallengänge zunehmend geschädigt. Das mit Abstand häufigste Symptom ist ein chronischer, quälender Juckreiz, der sogenannte Pruritus. Der Pruritus belastet die Patienten erheblich durch massiven Schlafentzug und soziale Isolation.

Aus diesem Grund wurde die Wirkung von Elafibranor auf den Pruritus auch in relevanten Studienendpunkten erhoben.

Die Diagnosestellung und das Monitoring der PBC erfolgen über veränderte Leberwerte. Die alkalische Phosphatase, der AP-Wert, ist ein Verlaufsbiomarker und weist auf cholestasebedingte Schäden und damit auf ein geringeres Überleben ohne Transplantation hin. Auch der Bilirubinwert zeigt das Ausmaß der Leberschädigung. Die Entwicklung dieser beiden Biomarker zeigt die Wirksamkeit von Elafibranor. Im Einklang dazu empfehlen auch die Leitlinien, den AP- und den Bilirubinwert als Surrogatparameter für das Therapieansprechen und für die Prognose zum Krankheitsverlauf zu verbinden.

Zu Punkt 2, der Behandlung von PBC und dem Wirkmechanismus von Elafibranor: Die Behandlung der PBC zielt darauf ab, das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen, die Symptome zu lindern und die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu verbessern. In der ersten Linie steht UDCA zur Verfügung. Leider spricht ein Viertel bis die Hälfte der Patienten nicht auf UDCA an oder verträgt UDCA nicht. Dies zeigt den hohen Bedarf an weiteren therapeutischen Optionen.

Seit Oktober 2024 ist nun Elafibranor zugelassen. Elafibranor ist damit das einzige zugelassene und auf dem Markt verfügbare Präparat in der zweiten Linie für PBC. Elafibranor wirkt als Agonist an zwei spezifischen Rezeptoren, PPAR-alpha und -delta. Durch diese doppelte Aktivierung von PPAR-alpha und -delta erreicht Elafibranor, dass die Produktion von Gallensäure vermindert wird, der Stau in der Leber nimmt ab, dass die Gallensäure entgiftet wird und dass die Entzündungsprozesse positiv beeinflusst werden.

Kommen wir zu Punkt 3, den Studienergebnissen: Unsere Studie ELATIVE entspricht den Maßstäben des G-BA der Evidenzklasse 1b. Die Studie wurde also randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert und in mehreren Zentren durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen im Endpunkt biochemisches Ansprechen statistisch signifikante Vorteile. Dieser Endpunkt hat eine wichtige Bedeutung in den Leitlinien. Er ist dort Anhaltspunkt für das Ansprechen der Therapie und Prognosefaktor für den Krankheitsverlauf. Außerdem zeigen die Ergebnisse statistisch signifikante Vorteile in der Domäne Jucken des PBC-40-Fragebogens. Der Pruritus als eines der Hauptsymptome der PBC wird deutlich gemildert. Darüber hinaus hat die Studie bestätigt, dass die Sicherheit von Elafibranor vergleichbar zu Placebo ist.

Ich darf also zusammenfassen: Im Anwendungsgebiet der PBC kommt ein Viertel bis zur Hälfte der Patienten für eine Zweitlinientherapie infrage. Elafibranor ist derzeit die einzige zugelassene und auf dem Markt verfügbare Zweitlinientherapie. Elafibranor verfolgt als dualer PPAR-Agonist einen innovativen Ansatz, der basierend auf der Zulassungsstudie ELATIVE klinisch relevante und statistisch signifikante Vorteile mit beträchtlichem Ausmaß in patientenrelevanten Endpunkten zeigte. Hierbei ist insbesondere die Reduktion des Pruritus hervorzuheben. Der Effekt von Elafibranor auf die Versorgung der Patienten mit PBC ist von großer Bedeutung, da eine große und hochrelevante Versorgungslücke geschlossen wird. – Vielen Dank für die Aufmerksamkeit. Wir freuen uns auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dumhard, für diese Einführung. Die erste Frage geht an die beiden Kliniker, also an Herrn Professor Schattenberg und Herrn Dr. Sebode. Wie beurteilen Sie den Stellenwert der Therapie mit Elafibranor als Zweitlinie, insbesondere vor dem Hintergrund des Widerrufs der Zulassung von Obeticholsäure, die wir zu verzeichnen hatten? Kann man das in irgendeiner Form so einordnen, wie es Frau Dumhard gesagt hat? Vielleicht fangen wir mit Herrn Professor Schattenberg an.

Herr Prof. Dr. Schattenberg (Universitätsklinikum des Saarlandes): Herzlichen Dank, dass ich einen Kommentar dazu geben darf. Ich muss sagen, dass die Patienten, die an PBC leiden und nicht vollständig biochemisch ansprechen, nach meiner klinischen Erfahrung eine schwerere Klinik und einen schlechteren Verlauf haben. Das sehen wir in der Realität. Dann gibt es viel, was Ärzte versuchen, um das zu verbessern. Mit dem Wegfall der Zulassung der

FXR-Agonisten, das ist eine andere Klasse, wird die Neuzulassung der PPAR – das Elafibranor gehört dazu – von großer Bedeutung für diese Patienten, zumal dieses Medikament im Gegensatz zu dem, was wir früher hatten, auch die Symptomlast verbessert. Ich glaube, das ist mein Kommentar dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Schattenberg. – Herr Dr. Sebode, bitte.

Herr PD Dr. Sebode (DGVS): Ich kann mich dem grundsätzlich anschließen, dass der klinische Bedarf für die Patienten auf jeden Fall vorhanden ist. Wir haben diese Patienten, die auf die Erstlinientherapie nicht ansprechen und einem großen Risiko ausgesetzt sind, mit der Leberkrankung fortzuschreiten und das Stadium der Leberzirrhose erreichen. Aber wie Sie richtig angemerkt haben, muss diese Neuzulassung vor dem Hintergrund der Rücknahme von Obeticholsäure zu betrachten sein, da bei beiden Studien die vergleichbaren Endpunkte angewendet wurden und die Sicherheitsbedenken und der Nutzen im Verlauf aufgrund der Langzeitdaten bei der Obeticholsäure infrage gestellt wurden und dann zur Rücknahme geführt haben. Aus meiner Sicht ist der klinische Bedarf auf jeden Fall vorhanden. Wir sind froh, dass es eine neue Therapieoption gibt. Aber aus meiner Sicht kann ich jetzt schon sagen, dass es auch einen Bedarf gibt, dass Langzeitdaten hinsichtlich Nutzen und Risiken genau betrachtet werden müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Dann hätte ich noch eine Frage an den pU, bevor ich die Fragerunde an alle weitergebe. Vielleicht können Sie uns updaten und sagen, welche neuen Erkenntnisse die von Ihnen nachgereichten Responderanalysen zu den bereits im Dossier dargelegten Auswertungen bringen, damit wir bei der allgemeinen Frage- und-Antwort-Runde auf der gleichen Ebene sind. Wer macht das? Herr Schwenke, Sie? – Ja. Ich habe es schon gesehen. Herr Schwenke, bitte.

Herr Dr. Schwenke (Ipsen Pharma): Wir haben im Dossier Responderanalysen gehabt, in die in den 52 Wochen der schwerste Schweregrad einbezogen wurde. Wir haben jetzt in der Stellungnahme noch einmal Responderanalysen nachgereicht, in denen ausschließlich der Zeitpunkt Woche 52 betrachtet wird. Das ist aus unserer Sicht die Hauptanalyse, die betrachtet werden sollte. Da sehen wir – das hat Frau Dumhard schon angesprochen – die signifikanten Vorteile sowohl bei der Verbesserung als auch bei der Verschlechterung des Pruritus im PBC-40.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schwenke. – Frau Rissling von der Fb Med hat sich gemeldet. Sie haben das Wort, bitte.

Frau Rissling: Guten Tag, vielen Dank. – Ich würde hier gleich mit einigen Fragen einsteigen, nämlich auch zu den Responderanalysen, speziell zu dem PBC Worst Itch. Dieser Endpunkt wird täglich erhoben, und gemäß SAP sollte für die Auswertung Post Baseline immer ein 28-Tages-Intervall zugrunde gelegt werden. Bei den nachgereichten Responderanalysen zu Woche 52 geben Sie aber nur ein 7-Tages-Intervall an. Meine Frage ist: Wieso haben Sie für die nachgereichten Responderanalysen anstelle des 28-Tages-Intervalls gemäß SAP ein kürzeres Tagesintervall berücksichtigt?

Da wir gerade bei den Responderanalysen sind und das thematisch inhaltlich passt, würde ich gerne wissen: Sie geben den adjustierten P-Wert unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren an, während für das relative Risiko bei der Berechnung keine Adjustierung erfolgte. Hierzu meine Frage, wieso Sie das unadjustierte relative Risiko berichten. Vielleicht fangen wir erst einmal damit an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schwenke, bitte.

Herr Dr. Schwenke (Ipsen Pharma): Ich starte einmal: Bei dem Worst Itch es so, dass der schwerste Schweregrad betrachtet wird. Hier haben wir ein 28-Tage-Fenster, wobei die Daten sieben Tage, 24 Stunden erhoben werden. Das heißt, hier gibt es vielleicht ein Missverständnis. In den Responderanalysen wurde es genauso gemacht, wie im CSR und im

SAP beschrieben. Hier gibt es eventuell ein Missverständnis in der Stellungnahme. Aber das wurde genauso gemacht. Der Punkt ist, die Responderanalysen im Dossier sind für den schwersten Schweregrad im Verlauf der 52 Wochen, und die Responder-Analysen, die wir jetzt nachgereicht haben, schauen ausschließlich auf den 52-Wochen-Zeitpunkt, und das ist für die anderen Fragebögen der Wert zu Woche 52, und für den Worst Itch sind es die letzten 28 Tage. Da haben wir vielleicht ein Missverständnis in der Stellungnahme.

Sie haben noch nach dem adjustierten P-Wert und der Stratifizierung gefragt. Im Studien-SAP und auch im CSR war das Odds-Ratio als stratifizierte Analyse fail-spezifiziert. Deshalb haben wir das so beibehalten und beim relativen Risiko und bei der Risikodifferenz, weil wir relativ wenig Daten haben und die Modelle stabil sein müssen, einen unadjustierten Schätzer genommen. Die Unterschiede sind aber marginal.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Rissling.

Frau Rissling: Könnten Sie das bezüglich des PBC-Worst Itch noch einmal überprüfen? Wenn für die Responderanalysen ein 28-Tages-Intervall zugrunde gelegt werden kann, dann könnten Sie uns das bitte nachreichen. Bezüglich des relativen Risikos, sofern es möglich ist, würden wir auch gerne das adjustierte relative Risiko haben. Für die Responderanalysen, speziell für den PBC Worst Itch, habe ich noch eine andere Frage: Der Anteil an fehlenden Werten wird mit 26 Prozent angegeben, und dieser kann sich nicht allein beispielsweise durch den Abbruch der Studienmedikation erklären. Haben Sie Informationen zu anderen Gründen für fehlende Werte bzw. für den Anteil an Personen je Behandlungsarm?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Ipsen Pharma): Wir haben eine ganze Reihe von Patienten, die fehlende Werte haben. Das liegt daran, dass eine Reihe von Patienten die Studie abgebrochen bzw. keine Werte geliefert hat. Was genau brauchen Sie da? Die Gründe für die fehlenden Werte oder was brauchen Sie?

Frau Rissling: Genau, ob es andere Gründe für fehlende Werte beim PBC-Worst Itch gibt außer beispielsweise Abbruch der Studienmedikation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Ipsen Pharma): Da müssen wir schauen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Rissling.

Frau Rissling: Ich würde gleich weitermachen: Ich habe noch eine Frage zu den MMRM-Analysen. In Modul 4 geben Sie Auswertungen für die patientenrelevanten Endpunkte für die kontinuierlichen Daten mittels MMRM an. Diese unterscheiden sich von den präspezifizierten Analysen gemäß SAP. Wenn ich dazu einige Beispiele nennen kann: Gemäß SAP sollte die gesamte ITT-Population in die Analyse eingehen, während für die Analysen in Modul 4 gingen, ich sage einmal – Wenn man einen Endpunkt annimmt, den PBC 40, gehen zum Beispiel 2 Prozent weniger im Interventionsarm und circa 6 Prozent weniger im Kontrollarm in die Analysen ein. Das sind sicherlich wenige Patienten, trotzdem würden wir hier gerne wissen, was die Rationale war. Oder wenn man das MMRM-Modell als solches sieht, ging zum Beispiel der Patient bzw. die Patientin im Modul 4 als zufälliger Effekt auch in die Auswertung ein. Das heißt, es gibt immer geringfügige Unterschiede, aber wir würden gerne wissen, was die Rationale war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke, bitte.

Herr Dr. Schwenke (Ipsen Pharma): Der grundsätzliche Unterschied zwischen den Analysen im CSR und im Dossier ist der, dass im CSR eine ANCOVA gerechnet wird, das heißt eine Kovarianzanalyse. Hier werden Baseline und Woche 52 angeschaut. Im Dossier haben wir aber zusätzlich, weil die Analyse zusätzlich ist, post hoc entsprechend der Verfahrensordnung die gesamte Zeit von Woche 0 bis Woche 52 einbezogen und über die

Zeit MMM gerechnet. Hier gehen alle Patienten ein, die zu Baseline und zu irgendeinem Post-Baseline-Zeitpunkt Werte haben. Dann werden die fehlenden Werte intrinsisch im Modell extrapoliert. Die unterschiedliche Anzahl an Patienten in der ITT folgt daraus, dass im CSR bei den Analysen angezeigt wird, wie viele Patienten zu Baseline einen Wert haben, und wir haben im Modul 4 entsprechend der üblichen Vorgehensweise nur die Patienten aufgenommen, die einen Baseline- und mindestens einen Folgewert haben, sodass wir hier die reduzierte Anzahl an Patienten haben, für die eine Analyse möglich ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schwenke. – Frau Rissling.

Frau Rissling: Ich muss noch einmal nachfragen: Sie sagen, gemäß SAP war nicht präspezifiziert, dass sämtliche Visitenzeitpunkte in die Analyse eingingen. Das ist meine erste Frage, und dann wollte ich aber trotzdem fragen: Für die präspezifizierten MMRM-Analysen fehlt uns beispielsweise das Hedges' g für die Endpunkte, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied vorliegt. Da würden wir gerne nachfragen, ob Sie uns hierfür auch noch das Hedges' g nachreichen könnten. Das betrifft hier zumindest zwei Endpunkte, den PBC 40 Domäne Juckreiz und den 5D-Itch-Gesamtscore. Weil wir gerade bei dem 5D-Itch sind: Hier geben Sie nur die Ergebnisse für den Gesamtscore an, uns fehlen aber noch die Auswertungen für die fünf Subskalen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Ipsen Pharma): Hier ist die spannende Frage: Wir haben Responderanalysen für diese ganzen Analysen, oder für diese Endpunkte und die standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g braucht man insbesondere dann, wenn keine Responderanalysen vorliegen. Da wäre die Nachfrage: Brauchen Sie die trotzdem, oder reichen die Responderanalysen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Rissling.

Frau Rissling: Ich würde sagen, reichen Sie uns die am besten nach.

Herr Dr. Schwenke (Ipsen Pharma): Wir tun unser Möglichstes.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Rissling, weitere Fragen?

Frau Rissling: Ja, wenn ich schon dabei bin, dann erst einmal meine vorerst letzte Frage: Ich habe noch eine Frage zur Begleitmedikation. Im Interventionsarm war der Anteil an Personen, die Analgetika als Begleitmedikation erhalten haben, gegenüber dem Kontrollarm um circa 25 Prozent höher. Könnten Sie uns eine Einschätzung geben, weshalb es nur unter Elafibranor zu einem vermehrten Analgetikagebrauch gekommen ist und inwiefern dies zum Beispiel Einfluss auf die Symptomatik und damit auch auf die Erhebung patientenrelevanter Endpunkte hatte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Weikl.

Frau Weikl (Ipsen Pharma): In der ELATIVE-Studie sind Begleitmedikationen wie beispielsweise Analgetika möglich gewesen. In der ELATIVE-Studie hat allerdings keine Stratifizierung hinsichtlich Analgetika stattgefunden, und nichtsdestotrotz haben wir auf der Basis der Nutzenbewertung den Einfluss auf Analgetika in der ELATIVE-Studie analysiert. Mit der Einnahme von Analgetika konnten wir keine Verbindung auf den Einfluss des Pruritus feststellen. Es wurden hauptsächlich, zu fast 40 Prozent, Anilide wie Paracetamol im Interventionsarm eingesetzt. Warum es dazu kam, diese Hintergründe liegen uns nicht vor. Paracetamol ist ein schmerz- und fiebersenkendes Mittel, das keine spezifische Wirkweise gegen den Juckreiz und Pruritus aufweist. Aufgrund dessen ist es sehr unwahrscheinlich, dass die Einnahme von Analgetika zu einer Verbesserung des Pruritus im Interventionsarm geführt hat, und basierend auf der ELATIVE-Studie konnten wir eine klinisch bedeutsame Verbesserung des Pruritus im Elafibranor-Arm im Vergleich zu Placebo darstellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Weikl. Jetzt habe ich eine Nachfrage von Frau Bickel dazu. Dann würde ich Frau Bickel jetzt vornehmen, Frau Teupen. Danach sind Sie an der Reihe. Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Vielen Dank. Uns hat das auch umgetrieben, weil wir uns das nicht erklären können. Vielleicht haben die Kliniker eine Erklärung. Warum kommt es im Interventionsarm zu 25 Prozent mehr Schmerzmittelgebrauch? Für uns ist das nicht erklärlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer von den Klinikern könnte etwas dazu sagen? – Herr Professor Schattenberg.

Herr Prof. Dr. Schattenberg (Universitätsklinikum des Saarlandes): Ich versuche einmal, das rational zu interpretieren. Paracetamol, fibersenkende Medikamente: Wir haben, glaube ich, über einen Bereich gesprochen, in dem sicherlich zum Teil noch COVID gelaufen ist. Das hat sich dann ungleich zwischen den Gruppen verteilt, wäre jetzt meine Erfahrung oder Einschätzung. Ich glaube, dass diese Population, und das ist der zweite Punkt, die auch an Komorbiditäten leidet, häufiger Knochenbrüche hat und Schmerzmittel bedarf. Deshalb sehen wir das. Am Ende des Tages ist das über die Randomisation nicht gleichmäßig in beiden Armen verteilt worden. Aber meine klinische Einschätzung wäre, dass eine Schmerzmedikation wie Paracetamol keinen Einfluss auf die gemessenen Endpunkte in dieser Studie hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Sebode.

Herr PD Dr. Sebode (DGVS): Ich schließe mich der Meinung an, dass es keinen Einfluss auf die Endpunkte hat. Wir wissen von anderen PPAR-Agonisten wie Bezafibrat, dass diese Medikamente Myalgien machen, also Muskelschmerzen. Da bin ich selbst unsicher, ob das in der Studie systematisch erfasst wurde, sozusagen als Nebenwirkung. Das wäre für mich die einzige spontane Erklärungsmöglichkeit, warum vielleicht ein höherer Analgetikabedarf bestand. Aber auf die Endpunkte hatten die Analgetika, auch aus meiner Erfahrung heraus, keinen Einfluss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Antwort. Jetzt habe ich Frau Teupen und dann Herrn Mejda von der Fb Med. Frau Teupen, PatV.

Frau Teupen: Wir haben zwei Fragen an die klinischen Experten. Es gab in der Nutzenbewertung die klinischen Ereignisse. Es wurde die unkontrollierte Aszites dargestellt. Vielleicht können Sie aus Ihrer Perspektive etwas zur Bedeutung des MELDNa sagen. Es wurde gesagt, dass sich das aus Laborparametern zusammensetzt. Vielleicht können Sie die Bedeutung einmal für die Patienten darlegen.

Eine zweite Frage betrifft die Ergebnisse zur Lebensqualität mit dem PBC-40. Das sind insgesamt sechs Domänen. Da haben wir bei dem Juckreiz signifikant positive Ergebnisse. Können Sie sagen, warum die anderen Lebensqualitätsbereiche davon nicht tangiert sind? Überrascht Sie das? Zu den beiden Fragen hätten wir gerne eine kurze Einschätzung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Teupen. Wer möchte beginnen? – Herr Sebode.

Herr PD Dr. Sebode (DGVS): Ich fange einmal an, dann wechseln wir uns ab. Der MELD-Score ist hochrelevant, weil er das Stadium der Leberzirrhose widerspiegelt und auch die Mortalität durch die Leberzirrhose bedingt. Das ist für die PBC-Therapie ein relevanter Punkt, auch was wir vorhin hinsichtlich der Zurücknahme von Obeticholsäure meinten, wie viele Patienten mit einem höhergradigen Fibrosegrad oder schon Zirrhose in dieser Studie eingeschlossen wurden, weil für die Obeticholsäure Sicherheitswarnungen für höhergradige Fibrosen und Zirrhosen ausgesprochen wurden. Soweit ich weiß, war der Anteil in dieser Studie relativ hoch, aber das ist insofern eine wichtige Subgruppe der PBC-Patienten, ob bei Patienten mit höhergradiger Fibrose und Zirrhose besondere Sicherheitsrisiken entstehen.

Hinsichtlich der anderen Punkte des PBC-40-Scores: Es ist es ein sehr etablierter Score, bei dem der Juckreiz der besttherapeutisch zu adressierende Anteil ist, viele andere Punkte, die auf Fatigue und Lebensqualität zurückgehen. Es gibt bisher keine andere alternative Therapie, die sich positiv auf die Fatigue ausgewirkt hat. Da haben wir keine therapeutischen Alternativen. Es war auch nicht zu erwarten, dass die neue Substanz einen Einfluss darauf hat. Aber es ist ein standardmäßiger Score, in dem der Juckreiz am besten adressiert werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Sebode. – Herr Professor Schattenberg, Ergänzungen?

Herr Prof. Dr. Schattenberg (Universitätsklinikum des Saarlandes): Keine großen Ergänzungen, nur der Hinweis: Im Rahmen der Studie, die hier besprochen wird, lag der Fokus nicht auf den fortgeschrittenen Patienten mit Leberzirrhose, und in dem Bereich ist der MELD nicht von so großem Wert bei den präzirrhotischen Patienten. Aber der MELD hat einen sehr guten Punkt zum Endpunkt Tod. Deshalb ist das für Leberstudien sehr wichtig. Der PBC-40, würde ich auch sagen, ist validiert und damit ein erkrankungsspezifischer Quality of Life-Fragebogen, den wir nutzen können. Sonst habe ich keine weiteren Anmerkungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Teupen, ist die Frage beantwortet?

Frau Teupen: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Mejda von der Fb Med, bitte.

Herr Mejda: Eine Frage an die Kliniker: Herr Professor Schattenberg, Sie sind darauf eingegangen, dass COVID eine mögliche Erklärung für den 25 Prozent höheren Gebrauch von Analgetika im aktiven Arm war. Das war allerdings ungleich verteilt und ist aus unserer Sicht kein möglicher Erklärungsgrund. Tatsächlich war es so, dass im Placeboarm COVID circa 9 Prozent häufiger vorkam als bei Elafibanor. Deshalb noch einmal konkret die Nachfrage zu Ihrer Einschätzung zum PBC Worst Itch: Ich stelle mir das so vor, dass, wenn man einen Juckreiz entwickelt, gegebenenfalls je nach Stärke und Juck- oder Kratzverhalten auch Schmerzen auftreten können, die vielleicht den Juckreiz erhöhen. Ist das korrekt? Könnte das passieren? Können Sie noch einmal dazu ausführen, dass wirklich ausgeschlossen ist, dass Analgetika Auswirkungen auf diesen Endpunkt haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mejda. – Herr Schattenberg, bitte.

Herr Prof. Dr. Schattenberg (Universitätsklinikum des Saarlandes): Ich nehme noch einmal Stellung: Ich möchte aufgreifen, dass, glaube ich, ein Vertreter der Firma gesagt hat, es war vor allem Paracetamol. Paracetamol ist ein leichtes Schmerzmittel, das im Kontext der beschriebenen Symptome meiner Einschätzung nach keinen Einfluss hat. Juckreiz ist ein sehr komplexes Symptom. Es gibt hier nervöse Mechanismen. Wir sehen, es ist eine Art Entzündungsprozess, und es ist wirklich sehr schwierig, diese Patienten zu behandeln. Wir wären sehr froh, wenn wir dort mit Schmerzmitteln eine Symptomlastreduktion erreichen. Das gelingt im Alltag nicht. Es ist eben kein klassisches Schmerzereignis. Es gibt immer einmal Patienten, die sich blutig kratzen und die Haut wirklich vom Körper hängt und Kratzspuren, aber auch da steht nicht der Schmerzmittelkonsum im Vordergrund, wenn es nicht eine Infektion ist, eine Superinfektion. Das sehe ich nicht. Sie haben völlig Recht. Ich kann es nicht ganz genau zuordnen, aber das Paracetamol ist sicherlich kein Medikament, das jetzt sehr potent ist und wegen zentral nervöser Effekte eingesetzt wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Haben Sie noch eine Ergänzung, Herr Dr. Sebode? Oder sehen Sie es genauso?

Herr PD Dr. Sebode (DGVS): Das sehe ich genauso, dass die klassischen Analgetika keinen positiven Einfluss auf den cholestatischen Juckreiz bei der PBC haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Mejda, Frage beantwortet, neue Frage?

Herr Mejda: Ja, vielen Dank. Keine neue Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gibt es weitere Fragen? – Herr Hälbig, GKV-SV.

Herr Hälbig: Ich habe bezüglich des Anteils der Patienten, die UDCA nicht vertragen, eine Frage an die klinischen Kollegen. In der Studie waren das 5 Prozent, wenn wir das richtig sehen. Die Frage ist, ob das der Versorgungsrealität entspricht. Ist das das, was Sie auch in der klinischen Praxis sehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer möchte antworten? – Bitte schön, Herr Professor Schattenberg.

Herr Prof. Dr. Schattenberg (Universitätsklinikum des Saarlandes): Ich würde sagen, 5 Prozent, ja. Ich sage manchmal, dass es diese Patienten fast nicht gibt, die UDCA nicht tolerieren. Das ist aber nicht ganz korrekt. Es gibt Durchfall durch die Gallensäuren und auch einmal Sodbrennen. Wir werden aber versuchen, die UDCA-Therapie bei den Patienten als Erstlinie durchzuführen. Es sind wenige Patienten, die das nicht vertragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich Frau Hemstedt von Ipsen und Frau Bickel von der KBV.

Frau Dr. Hemstedt (Ipsen Pharma): Wir wollten gerne kurz auf das Thema Myalgien Bezug nehmen, weil das vorhin in Bezug auf die Fibrate aufkam, und ergänzen, dass es unter Elafibranor nur zu Einzelfällen kam und wir hier keinen Unterschied im Verträglichkeitsprofil zwischen Elafibranor und Placebo sehen. Das wollten wir gerne ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, KBV, bitte.

Frau Bickel: Es ist gerade das Wort Fibrate gefallen. Ich bin leider eben aus der Sitzung herausgefallen. Vielleicht kann jemand noch etwas zum Stellenwert von Bezafibrat sagen. Ich weiß nicht, ob das schon beantwortet wurde oder ich es nicht mitbekommen habe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sebode.

Herr PD Dr. Sebode (DGVS): Bezafibrat wird nach meiner Erfahrung in vielen großen europäischen Zentren als Zweitlinientherapie der PBC im Rahmen des Off-Label-Uses eingesetzt. Es zeigt sehr gute Auswirkungen auf den Pruritus und eine sehr gute Auswirkung auf den Abfall der Cholestasewerte. Aber wie gesagt, es ist eine Off-Line-Therapie, eine Zulassung ist auch nicht zu erwarten. Aber es wird nach meiner Erfahrung in den Expertenzentren europaweit vermehrt eingesetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, Nachfrage?

Frau Bickel: Nein, ich habe noch eine weitere Frage, aber ich kann das auch anschließen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann gebe ich Frau Dumhard noch das Wort. Bitte schön.

Frau Dumhard (Ipsen Pharma): Vielen Dank, dass Sie die klinische Perspektive dargestellt haben. Ich möchte auch die regulatorische Sicht betonen, weil die hier wirklich wichtig ist. Elafibranor ist die einzig zugelassene und auf dem Markt befindliche Secondlinetherapie. Wir konnten in der ELATIVE-Studie eine beträchtliche Ansprechrate zeigen und eine bisher unerreichte Symptomlinderung beim Pruritus nachweisen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel?

Frau Bickel: Noch eine kurze Nachfrage an Herrn Dr. Sebode, weil Sie von den europäischen Zentren gesprochen haben. Wie sieht es in Deutschland mit Bezafibrat aus? Gehört das zum Versorgungsstandard? Dass es Off-Label ist, ist uns bekannt. Das ist die eine Frage. Die zweite Frage an die Kliniker: Wie schätzen Sie das ein? Ich weiß natürlich, dass es noch keine Langzeitdaten gibt, aber ein großes Ziel ist, die Leberzirrhose, das Leberkarzinom und auch die Lebertransplantation zu verhindern. Gehen Sie davon aus, dass von dem

Wirkmechanismus eine solche Wirkung zu erwarten ist? Ich weiß, dass es die Langzeitdaten nicht gibt und die EMA die auch gefordert hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte antworten?

Herr PD Dr. Sebode (DGVS): Ich kann gerne anfangen, weil ich direkt adressiert wurde. Es gibt, soweit ich weiß, keine Daten hinsichtlich der Rezeptierung von Bezafibrat in Deutschland für PBC-Patienten. Das ist ein Eindruck, den ich aus der Sicht des Europäischen Konferenznetzwerks für seltene Erkrankungen schildern kann, das von Hamburg koordiniert wird, an dem auch weitere deutsche Zentren beteiligt sind. Unser Eindruck, auch im internationalen und nationalen Austausch, ist, dass das sehr häufig eingesetzt wird.

Die zweite Frage hatten Sie hinsichtlich Bezafibrat und Langzeitprognose gestellt. Dort gibt es eine größere Studie aus dem asiatischen Raum, aus Japan, wo 3.000 bis 4.000 PBC-Patienten angeschaut wurden und ein hoher Anteil mit Bezafibrat behandelt wurde. Das ist, soweit ich weiß, die einzige Studie, die eine Verbesserung des transplantfreien Überlebens zeigen konnte. Da sind die Daten diesbezüglich eigentlich sehr positiv.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Sebode. – Herr Professor Schattenberg auch dazu.

Herr Prof. Dr. Schattenberg (Universitätsklinikum des Saarlandes): Vielen Dank, kurze Ergänzung: Ich stimme mit Herrn Sebode voll überein und würde sagen, dass meine Einschätzung ist, dass sich Experten den Einsatz von Bezafibrat teilweise trauen. Sie müssen überlegen, dass im Zulassungstext von Bezafibrat steht, dass es bei Lebererkrankungen explizit kontraindiziert ist. Das macht es dem, sage ich einmal, Nichtexperten natürlich schwierig. Der zweite Punkt ist, dass vor allen Dingen die Surrogatparameter, die wir hier betrachtet haben, im Langzeitverlauf, Transplantation und Zirrhose sehr valide gestützt sind. Da gibt es viele Erfahrungen für die Verbesserung dieser, auch mit dem besseren Überleben. Insofern würde ich davon ausgehen, dass sich das im Langzeiteffekt zeigen lässt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schattenberg, dann Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich glaube, da habe ich mich eben missverständlich ausgedrückt. Es ging mir um das Potenzial von Elafibranor bezüglich der Prognose der Leberzirrhoseentwicklung bzw. Lebertransplantation, ob Sie aufgrund des Wirkmechanismus davon ausgehen, obwohl man weiß, dass wir keine Langzeitdaten haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Dr. Sebode.

Herr PD Dr. Sebode (DGVS): Das können wir nur indirekt anhand der Surrogatparameter sagen, weil diese Studie für ein Jahr ausgelegt war und der Progress der PBC insgesamt sehr langsam ist, mehrere Jahre braucht, bis man wirklich sagen kann, dass sich eine Zirrhose und in wenigen Fällen ein HCC entwickelt hat. Das können wir nur indirekt anhand des guten Verlaufs der Surrogatparameter, der AP und des Bilirubins in dem Fall sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Schattenberg, genauso?

Herr Prof. Dr. Schattenberg (Universitätsklinikum des Saarlandes): Keine weiteren Anmerkungen. Dem stimme ich zu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel?

Frau Bickel: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen, bitte. – Frau Bickel noch einmal.

Frau Bickel: Ja genau, ich hatte das eben schon adressiert. Das geht jetzt an den pharmazeutischen Unternehmer. Die EMA hat eine weitere Studie gefordert. Vielleicht könnten Sie noch etwas zu dieser Studie sagen, die dann auch die schwerer betroffenen

Patienten einbeziehen soll. Wann ist diese Studie beendet? Vielleicht kann der pharmazeutische Unternehmer dazu Auskunft geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Wer möchte antworten? – Frau Hemstedt.

Frau Dr. Hemstedt (Ipsen Pharma): Es gibt die Evidenzstudie, die aktuell läuft und die Sicherheit und Verträglichkeit auch von Elafibranor bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung untersucht. Die Ergebnisse dazu erwarten wir im Jahr 2030.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel?

Frau Bickel: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe keine mehr. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zusammenzufassen. Wer macht das? – Bitte schön, Frau Dumhard.

Frau Dumhard (Ipsen Pharma): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Danke für die intensive Diskussion zur Bedeutung von Elafibranor zur Behandlung der PBC. Hervorheben darf ich noch einmal, dass die positiven Studienergebnisse gezeigt haben, dass Elafibranor eine sehr sichere und effektive Zweitlinientherapie für Patienten mit PBC darstellt. Das Hauptsymptom, der Pruritus, der mit einem hohen Leidensdruck für die Patienten einhergeht, wird signifikant gemildert. In der Gesamtschau wird daher ein beträchtlicher Zusatznutzen für Elafibranor im Anwendungsgebiet beansprucht. Dieser begründet sich in einem beträchtlichen Vorteil hinsichtlich des Therapieansprechens und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den PBC-40-Fragebogen in der Domäne Jucken sowie einem günstigen Verträglichkeitsprofil. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dumhard, an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank auch an Herrn Dr. Sebode und Herrn Professor Schattenberg, dass Sie als Experten heute an dieser Anhörung teilgenommen haben. Wir werden das selbstverständlich zu diskutieren und zu wägen haben. Ich wäre Ihnen dankbar – es wurde eine Reihe von Zahlen und Daten adressiert, die wir brauchen –, Herr Schwenke, wenn Sie sehen können, was bis Freitag noch machbar wäre, weil wir soon as possible zu einem Ergebnis kommen wollen. Dann bedanke ich mich bei Ihnen allen und unterbreche die Sitzung bis 11 Uhr. Danach geht es mit der nächsten Anhörung weiter. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 10:47 Uhr