

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Elafibranor (Iqirvo<sup>®</sup>)*

Ipsen Pharma GmbH

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand:14.10.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Verzeichnis eigener Tabellen</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
1.1 Administrative Informationen .....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	28
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	39
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	41

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel.....	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	25
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	37
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	38
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	39
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	39

## Verzeichnis eigener Tabellen

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-A: Ausmaß des Zusatznutzens von Elafibranor gegenüber Placebo auf Endpunktebene.....	13
Tabelle 1-B: Diagnosekriterien der PBC.....	30
Tabelle 1-C: Klassifikationssysteme zur Beurteilung des Ansprechens auf eine UDCA- Behandlung.....	34

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Klinischer und symptomatischer Krankheitsverlauf bei PBC (Quelle: siehe Modul 3). .....	29
Abbildung 2: Aktualisierter PBC-Therapieleitpfad zur Sicherung einer PBC-Diagnose (eigene Darstellung, Quelle: siehe Modul 3).....	32

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMA	Antimitochondriale Antikörper
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANA	Antinukleäre Antikörper
AP	Alkalische Phosphatase
ASK	Arzneistoffkatalog
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	beziehungsweise
CPK	Kreatinphosphokinase ( <i>creatine phosphokinase</i> )
dl	Deziliter
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensions
ESS	Epworth-Schläfrigkeitsskala ( <i>Epworth sleepiness scale</i> )
FDA	Food and Drug Administration
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
gp210	Glykoprotein 210
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme – 10. Revision – German Modification
ID	Identifikationsnummer
inkl.	inklusive
ITT	Intention to treat
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
m	Meter

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
NRS	Numeric Rating Scale
PBC	Primär biliäre Cholangitis
PPAR	Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren
PPAR $\alpha$	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor $\alpha$
PPAR $\delta$	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor $\delta$
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System
PT	Bevorzugter Begriff nach MedDRA ( <i>preferred term according to MedDRA</i> )
PZN	Pharmazentralnummer
RR	Relatives Risiko
SGB V	Sozialgesetzbuch V
SOC	Systemorganklasse nach MedDRA ( <i>system organ class according to MedDRA</i> )
sp100	Lösliches Kernkörperchenprotein 100
SUE	Schwerwiegendes UE
TB	Gesamtbilirubin ( <i>total bilirubin</i> )
u.a.	Unter anderem
UDCA	Ursodeoxycholsäure ( <i>ursodeoxycholic acid</i> )
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
UK	Vereinigtes Königreich ( <i>United Kingdom</i> )
UK-PBC	United Kingdom-Primary Biliary Cholangitis
ULN	Oberer Grenzwert ( <i>upper limit of normal</i> )
U.S.	United States
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Ipsen Pharma GmbH
<b>Anschrift:</b>	Einsteinstraße 174 81677 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	<b>Ipsen Pharma</b>
<b>Anschrift:</b>	<b>65 quai Georges Gorse 92100 Boulogne-Billancourt Frankreich</b>

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Elafibranor
<b>Handelsname:</b>	Iqirvo®
<b>ATC-Code:</b>	A05AX06
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	43125
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	19394987
<b>ICD-10-GM-Code</b>	K74.3
<b>Alpha-ID</b>	I69298 (Chronische nichteitrig destruktive Cholangitis), I75634 (Hanot-Krankheit), I5771 (Hanot-Leberzirrhose), I81850 (Hanot-MacMahon-Tannhäuser-Syndrom), I81820 (Hanot-Syndrom), I5773 (Hanot-Zirrhose), I83266 (Hypertrophische Zirrhose), I83267 (Monolobuläre Zirrhose), I119441 (PBC [Primäre biliäre Zirrhose]), I126870 (Primäre biliäre Cholangitis), I5770 (Primäre biliäre Zirrhose), I126119 (Primäre biliäre Zirrhose, Stadium Child-Pugh A), I126121 (Primäre biliäre Zirrhose, Stadium Child-Pugh B), I126123 (Primäre biliäre Zirrhose, Stadium Child-Pugh C), I83375 (Primäre cholangiolitische Zirrhose), I83374 (Primäre cholangitische Zirrhose), I83373 (Primäre cholestatische Zirrhose), I127528 (Reynolds-Syndrom), I5772 (Todd-Zirrhose), I83268 (Unilobuläre Zirrhose)
ASK: Arzneistoffkatalog; ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; ICD-10-GM-Code: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme – 10. Revision – German Modification; ID: Identifikationsnummer; PBC: primär biliäre Cholangitis; PZN: Pharmazentralnummer	

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier <sup>a</sup></b>
Iqirvo ist indiziert für die Behandlung der primär biliären Cholangitis (PBC) in Kombination mit Ursodeoxycholsäure (UDCA) bei Erwachsenen, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen, oder als Monotherapie bei Patienten, die UDCA nicht vertragen.	19.09.2024	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. PBC: primär biliäre Cholangitis; UDCA: Ursodeoxycholsäure		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
kein weiteres Anwendungsgebiet	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der primär biliären Cholangitis (PBC) in Kombination mit Ursodeoxycholsäure (UDCA) bei Erwachsenen, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen, oder als Monotherapie bei Patienten, die UDCA nicht vertragen	Nicht erforderlich.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PBC: primär biliäre Cholangitis; UDCA: Ursodeoxycholsäure

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Zur Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Fall, dass Elafibranor nicht als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens anerkannt würde, wurde beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ein Beratungsgespräch beantragt. Das Beratungsgespräch fand am 08. Februar 2024 statt (Vorgang: 2023-B-336). Aufgrund der Zulassung von Elafibranor als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens ist dies nicht mehr relevant und eine zweckmäßige Vergleichstherapie wird nicht bestimmt.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Elafibranor ist seit dem 19.09.2024 zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung Europäische Gemeinschaft (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbsatz Sozialgesetzbuch V (SGB V) gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt anhand der Zulassungsstudie ELATIVE.

In einer bibliografischen Literaturrecherche und einer systematischen Suche in Studienregistern zu Elafibranor wurde für die Zielpopulation eine relevante Studie identifiziert, für die bereits Ergebnisse vorliegen. Dabei handelt es sich um die Studie ELATIVE (GFT505B-319-1), eine zweiarmige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase III-Studie mit den parallelen Gruppen Elafibranor und Placebo, in die erwachsene Patienten mit PBC eingeschlossen wurden, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen oder UDCA nicht vertragen. Nach Verfahrensordnung des G-BA (2. Kapitel, 3. Abschnitt, § 11 Klassifizierung und Bewertung von Unterlagen) handelt es sich bei der Studie ELATIVE um einen Nachweis des Evidenzlevels Ib.

Die präspezifizierten Ein- und Ausschlusskriterien, die Charakteristika der Interventionen sowie die Studienpopulation in der Studie ELATIVE sprechen für eine gute Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1 in Modul 4).

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft, da die Randomisierungssequenz adäquat generiert wurde, die Maßnahmen zur Verblindung geeignet sind, diese aufrecht zu erhalten, und sämtliche Patienten in den Gruppen analysiert wurden, denen sie durch Randomisierung zugeteilt worden sind (Intention to treat-[ITT]-Analyse) (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2 in Modul 4).

Unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe der Studie ELATIVE können die Ergebnisse der Studie als Hinweis für

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

die Ableitung des Zusatznutzens von Elafibranor bei erwachsenen Patienten mit PBC, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen oder UDCA nicht vertragen, herangezogen werden.

Elafibranor ist ein Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptor-(PPAR) $\alpha$  und PPAR $\delta$ -Agonist, und ist zugelassen für die Behandlung erwachsener Patienten mit PBC, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen oder UDCA nicht vertragen.

Der hohe therapeutische Bedarf der Zielpopulation wird auch im Assessment Report zur Beibehaltung der Orphan Designation mit der Aussage bestätigt, dass keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen.

Da Elafibranor zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen ist, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbsatz SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt anhand der Zulassungsstudie ELATIVE.

Tabelle 1-A: Ausmaß des Zusatznutzens von Elafibranor gegenüber Placebo auf Endpunktebene

Endpunkt	Effektschätzer [95%-Konfidenzintervall (KI)] Elafibranor vs. Placebo	Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Mortalität</b>		
Gesamtmortalität (Sicherheits-Population)	Relatives Risiko (RR) [95 %-KI]: 2,48 [0,70; 50,70] <sup>a</sup>	<u>Gesamtmortalität</u> Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität (jeweils zu Woche 52)</b>		
Biochemisches Ansprechen auf die Behandlung definiert als alkalische Phosphatase (AP) < 1,67 × oberer Grenzwert (ULN) und Gesamtbilirubin (TB) ≤ ULN und AP-Senkung ≥ 15 % (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 13,50 [3,42; 53,22] <sup>a</sup>	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Symptome</u> Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Elafibranor
AP < 1,67 × ULN (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 5,89 [2,51; 13,79] <sup>a</sup>	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Symptome</u> Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Elafibranor
AP-Senkung ≥ 15 % (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 5,64 [2,97; 10,74] <sup>a</sup>	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Symptome</u> Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Elafibranor
TB ≤ ULN (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 1,04 [0,95; 1,15] <sup>a</sup>	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Symptome</u> Zusatznutzen nicht belegt
Klinisch bedeutsame Verbesserung des PBC Worst Itch	RR [95 %-KI]: 1,19 [0,70; 2,02] <sup>a</sup>	<u>Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome</u>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer [95%-Konfidenzintervall (KI)] Elafibranor vs. Placebo</b>	<b><u>Endpunktkategorie</u> Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Numeric Rating Scale (NRS) (ITT-Population)		Zusatznutzen nicht belegt
Klinisch bedeutsame Verschlechterung des PBC Worst Itch NRS (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 1,86 [0,74; 4,72] <sup>a</sup>	<u>Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome</u> Zusatznutzen nicht belegt
Klinisch bedeutsame Verbesserung des 5D-Itch Total Score (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 1,19 [0,85; 1,68] <sup>a</sup>	<u>Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome</u> Zusatznutzen nicht belegt
Klinisch bedeutsame Verschlechterung des 5D-Itch Total Score (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 1,20 [0,69; 2,08] <sup>a</sup>	<u>Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome</u> Zusatznutzen nicht belegt
Klinisch bedeutsame Verbesserung des European Quality of Life 5 Dimensions visuelle Analogskala (EQ-5D VAS) (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 1,78 [> 1,00; 3,18] <sup>a</sup>	<u>Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome</u> Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Elafibranor
Klinisch bedeutsame Verschlechterung des EQ-5D VAS (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 1,42 [0,72; 2,80] <sup>a</sup>	<u>Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome</u> Zusatznutzen nicht belegt
Klinisch bedeutsame Verbesserung der Epworth-Schläfrigkeitsskala (ESS) (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 1,03 [0,65; 1,61] <sup>a</sup>	<u>Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome</u> Zusatznutzen nicht belegt
Klinisch bedeutsame Verschlechterung des ESS (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 1,18 [0,70; 2,00] <sup>a</sup>	<u>Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome</u> Zusatznutzen nicht belegt
Klinisch bedeutsame Verbesserung des Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) Fatigue Short Form 7a T-Scores (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 1,00 [0,65; 1,52] <sup>a</sup>	<u>Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome</u> Zusatznutzen nicht belegt
Klinisch bedeutsame Verschlechterung des PROMIS Fatigue Short Form 7a T-Scores (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 0,97 [0,49; 1,92] <sup>a</sup>	<u>Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome</u> Zusatznutzen nicht belegt
<b>Lebensqualität (jeweils zu Woche 52)</b>		
Klinisch bedeutsame Verbesserung des PBC-40 Jucken (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 1,67 [1,02; 2,73] <sup>a</sup>	<u>Lebensqualität</u> Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Elafibranor
Klinisch bedeutsame Verschlechterung des PBC-40 Jucken (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 0,75 [0,40; 1,38] <sup>a</sup>	<u>Lebensqualität</u> Zusatznutzen nicht belegt

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer [95%-Konfidenzintervall (KI)] Elafibranor vs. Placebo</b>	<b><u>Endpunktkategorie</u> Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Klinisch bedeutsame Verbesserung des PBC-40 Symptome (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 0,64 [0,36; 1,12] <sup>a</sup>	<u>Lebensqualität</u> Zusatznutzen nicht belegt
Klinisch bedeutsame Verschlechterung des PBC-40 Symptome (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 1,94 [0,77; 4,89] <sup>a</sup>	<u>Lebensqualität</u> Zusatznutzen nicht belegt
Klinisch bedeutsame Verbesserung des PBC-40 Fatigue (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 1,03 [0,64; 1,65] <sup>a</sup>	<u>Lebensqualität</u> Zusatznutzen nicht belegt
Klinisch bedeutsame Verschlechterung des PBC-40 Fatigue (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 1,01 [0,55; 1,85] <sup>a</sup>	<u>Lebensqualität</u> Zusatznutzen nicht belegt
Klinisch bedeutsame Verbesserung des PBC-40 kognitive Funktion (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 1,03 [0,65; 1,61] <sup>a</sup>	<u>Lebensqualität</u> Zusatznutzen nicht belegt
Klinisch bedeutsame Verschlechterung des PBC-40 kognitive Funktion (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 1,70 [0,92; 3,16] <sup>a</sup>	<u>Lebensqualität</u> Zusatznutzen nicht belegt
Klinisch bedeutsame Verbesserung des PBC-40 emotionale Domäne (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 1,14 [0,80; 1,63] <sup>a</sup>	<u>Lebensqualität</u> Zusatznutzen nicht belegt
Klinisch bedeutsame Verschlechterung des PBC-40 emotionale Domäne (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 0,91 [0,56; 1,49] <sup>a</sup>	<u>Lebensqualität</u> Zusatznutzen nicht belegt
Klinisch bedeutsame Verbesserung des PBC-40 soziale Domäne (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 1,23 [0,75; 2,02] <sup>a</sup>	<u>Lebensqualität</u> Zusatznutzen nicht belegt
Klinisch bedeutsame Verschlechterung des PBC-40 soziale Domäne (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 0,82 [0,49; 1,38] <sup>a</sup>	<u>Lebensqualität</u> Zusatznutzen nicht belegt
<b>Verträglichkeit</b>		
<i>Gemeinsame Doppelblindphase bis zu Woche 52</i>		
Unerwünschtes Ereignis (UE) (Sicherheits-Population)	RR [95 %-KI]: 1,08 [0,97; 1,19] <sup>a</sup>	<u>Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
Schwerwiegendes UE (SUE) (Sicherheits-Population)	RR [95 %-KI]: 0,88 [0,31; 2,51] <sup>a</sup>	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zum ersten schweren UE (Sicherheits-Population)	RR [95 %-KI]: 0,88 [0,31; 2,51] <sup>a</sup>	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer [95%-Konfidenzintervall (KI)] Elafibranor vs. Placebo</b>	<b><u>Endpunktkategorie</u> Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führen (Sicherheits-Population)	RR [95 %-KI]: 1,35 [0,45; 4,04] <sup>a</sup>	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
Alle UE von besonderem Interesse (UESI) (Sicherheits-Population)	RR [95 %-KI]: 1,29 [0,70; 2,38] <sup>a</sup>	<u>Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
UESI: Gewichtszunahme um mehr als 5 % gegenüber dem Studienbeginn	RR [95 %-KI]: 1,08 [0,55; 2,11] <sup>a</sup>	<u>Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
UE der Systemorganklasse (SOC) „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (Sicherheits-Population)	RR [95 %-KI]: 1,70 [1,06; 2,72] <sup>a</sup>	<u>Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
<i>Gesamte Doppelblindphase</i>		
UE (Sicherheits-Population)	RR [95 %-KI]: 1,06 [0,97; 1,17] <sup>a</sup>	<u>Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
SUE (Sicherheits-Population)	RR [95 %-KI]: 0,77 [0,32; 1,88] <sup>a</sup>	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zum ersten schweren UE (Sicherheits-Population)	RR [95 %-KI]: 0,90 [0,35; 2,30] <sup>a</sup>	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führen (Sicherheits-Population)	RR [95 %-KI]: 1,08 [0,40; 2,95] <sup>a</sup>	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
Alle UESI (Sicherheits-Population)	RR [95 %-KI]: 1,12 [0,66; 1,92] <sup>a</sup>	<u>Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
UESI: Gewichtszunahme um mehr als 5 % gegenüber dem Studienbeginn	RR [95 %-KI]: 1,12 [0,59; 2,09] <sup>a</sup>	<u>Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (Sicherheits-Population)	RR [95 %-KI]: 1,69 [1,08; 2,64] <sup>a</sup>	<u>Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt

a: RR [95%-KI] aus unstratifiziertem Modell mit Normalapproximation.

AP: Alkalische Phosphatase; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; ESS: Epworth-Schläfrigkeitsskala; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NRS: Numeric Rating Scale; PBC: Primär biliäre Cholangitis; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; TB: Gesamtbilirubin; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; ULN: Oberer Grenzwert (upper limit of normal); VAS: Visuelle Analogskala

## **Mortalität**

### ***Gesamtmortalität***

Die Gesamtmortalität ist als Eintreten des Todes aus jeglicher Ursache operationalisiert. Die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) beschreibt die Verlängerung des Überlebens als patientenrelevanten therapeutischen Effekt.

In der Studie ELATIVE sind in der Sicherheits-Population in der gesamten Doppelblindphase im Elafibranor-Arm 2 (1,9 %) Patienten und im Placebo-Arm 0 (0 %) Patienten verstorben. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Risiko zu versterben (RR [95 %-KI] 2,48 [0,12; 50,70]).

Für den Mortalitäts-Endpunkt Gesamtmortalität ist ein Zusatznutzen von Elafibranor gegenüber Placebo nicht belegt.

## **Morbidität**

### ***Morbidität zu wichtigen Laborparametern***

#### *Biochemisches Ansprechen auf die Behandlung zu Woche 52*

Das biochemische Ansprechen auf die Behandlung zu Woche 52 ist in der Studie ELATIVE definiert als Erreichen einer alkalischen Phosphatase (AP)  $< 1,67 \times$  Oberer Grenzwert (ULN) und eines Gesamtbilirubin (TB)  $\leq$  ULN und AP-Senkung  $\geq 15$  %. Zudem werden die einzelnen Parameter des zusammengesetzten Endpunkts betrachtet. Bilirubin und AP gehören zu den wichtigsten biochemischen Markern, die bei Patienten mit PBC verwendet werden. Es hat sich gezeigt, dass Bilirubin ein Indikator für fortgeschrittene Krankheitsstadien ist, während AP das Langzeitergebnis und das Risiko für zukünftige Ereignisse genauer vorhersagen kann. Erhöhte AP-Werte sind zudem ein Marker für eine Cholestase. Die Bewertung von Laborparametern bei der PBC ist in der Praxis gängig und wird in den Leitlinien empfohlen. Die Parameter geben Auskunft zum Therapieansprechen und sind zudem ein prognostischer Faktor. Darüber hinaus gehen die Laborparameter auch in Prognose-Modelle zur Vorhersage der Mortalität oder der Erforderlichkeit einer Lebertransplantation ein (Vereinigtes Königreich [UK]-PBC Score und GLOBE Score), die im Anwendungsgebiet anerkannt sind. Damit ist das Ansprechen auf die Behandlung zu Woche 52 unmittelbar patientenrelevant und als Verbesserung des Gesundheitszustands und Verkürzung der Krankheitsdauer entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV sowie des § 3 des Kapitel 5 der Verfahrensordnung (VerfO) ein patientenrelevanter Endpunkt.

Aufgrund der standardisierten Erhebung und der hohen prognostischen Relevanz werden die Laborparameter als valide und patientenrelevant bei der PBC eingestuft.

Bis zum Ende der Doppelblindphase zeigten 55 (50,9 %) der Patienten im Elafibranor-Arm und 2 (3,8 %) der Patienten im Placebo-Arm ein biochemisches Ansprechen auf die Behandlung zu Woche 52 definiert als AP  $< 1,67 \times$  ULN und TB  $\leq$  ULN und AP-Senkung  $\geq 15$  %. Das Risiko eines Therapieansprechens war statistisch signifikant erhöht (Relatives Risiko (RR) [95 %-Konfidenzintervall (KI)] 13,50 [3,42; 53,22]). Auch für die Einzelkomponenten

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

AP < 1,67 × ULN und AP-Senkung ≥ 15 % zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für Elafibranor mit einer RR [95 %-KI] 5,89 [2,51; 13,79] und RR [95 %-KI] 5,64 [2,97; 10,74]. Eine TB ≤ ULN zeigten 102 (94,4 %) der Patienten im Elafibranor-Arm und 48 (90,6 %) der Patienten im Placebo-Arm; der Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant unterschiedlich (RR [95 %-KI] 1,04 [0,95; 1,15]).

Die in der Studie ELATIVE unter Behandlung mit Elafibranor gegenüber Placebo erzielte Verbesserung des Therapieansprechens bis Woche 52 lässt sich als eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens werten.

Für den als schwerwiegend innerhalb der Morbidität eingestuften Endpunkt, biochemisches Ansprechen auf die Behandlung zu Woche 52, resultiert aus den Ergebnissen folglich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Elafibranor gegenüber Placebo.

### ***Morbidität zu Juckreiz***

Ein großer Teil der Patienten mit PBC haben Juckreiz (Pruritus). Der Juckreiz kann stark sein und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigen. Da der Juckreiz mit dem zirkadianen Rhythmus schwankt und nachts oft schlimmer ist, können Patienten mit PBC auch unter einer verminderten Schlafqualität leiden, was zu erhöhter Müdigkeit (Fatigue) und einer weiteren Beeinträchtigung der Lebensqualität führt. Kratzen bringt wenig bis gar keine Linderung, und intensives Kratzen kann zu schweren Hautschäden führen. Die Verminderung der Intensität des Juckreizes führt zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität der Patienten und ist somit gemäß 5. Kapitel § 3 Abs. 1 der VerFO des G-BA patientenrelevant.

### ***PBC Worst Itch NRS***

Der PBC Worst Itch NRS ist ein krankheitsspezifisches Instrument zur Messung der Intensität des Juckreizes, der von den Studienteilnehmern ausgefüllt wird. Der PBC Worst Itch NRS misst den unmittelbar patientenrelevanten Juckreiz und ist damit als Verbesserung des Gesundheitszustands und Verkürzung der Krankheitsdauer entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV sowie des § 3 des Kapitel 5 der VerFO ein patientenrelevanter Endpunkt.

Bis zum Ende der Doppelblindphase zeigten 34 (31,5%) der Patienten im Elafibranor-Arm und 14 (26,4 %) der Patienten im Placebo-Arm eine klinisch relevante Verbesserung des PBC Worst Itch NRS. Das Risiko einer Verbesserung war nicht statistisch signifikant unterschiedlich (RR [95 %-KI] 1,19 [0,70; 2,02]). Bis zum Ende der Doppelblindphase zeigten 19 (17,6%) der Patienten im Elafibranor-Arm und 15 (9,4 %) der Patienten im Placebo-Arm eine klinisch relevante Verschlechterung des PBC Worst Itch NRS. Das Risiko einer Verschlechterung war nicht statistisch signifikant unterschiedlich (RR [95 %-KI] 1,86 [0,74; 4,72]).

Für den als nicht schwerwiegend innerhalb der Morbidität eingestuften Endpunkt PBC Worst Itch NRS ist ein Zusatznutzen von Elafibranor gegenüber Placebo nicht belegt.

### *5D-Itch total Score*

Der 5D-Itch total Score ist ein valides Instrument, um den Juckreiz der Patienten zu messen. Der 5D-Itch total Score misst den unmittelbar patientenrelevanten Juckreiz und ist damit als Verbesserung des Gesundheitszustands und Verkürzung der Krankheitsdauer entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV sowie des § 3 des Kapitel 5 der Verfo ein patientenrelevanter Endpunkt.

Bis zum Ende der Doppelblindphase zeigten 59 (55,1%) der Patienten im Elafibranor-Arm und 24 (46,2 %) der Patienten im Placebo-Arm eine klinisch relevante Verbesserung des 5D-Itch Total Score. Das Risiko einer Verbesserung war nicht statistisch signifikant unterschiedlich (RR [95 %-KI] 1,19 [0,85; 1,68]). Bis zum Ende der Doppelblindphase zeigten 32 (29,9%) der Patienten im Elafibranor-Arm und 13 (25,0 %) der Patienten im Placebo-Arm eine klinisch relevante Verschlechterung des 5D-Itch Total Score. Das Risiko einer Verschlechterung war nicht statistisch signifikant unterschiedlich (RR [95 %-KI] 1,20 [0,69; 2,08]).

Für den als nicht schwerwiegend innerhalb der Morbidität eingestuften Endpunkt 5D-Itch total Score ist ein Zusatznutzen von Elafibranor gegenüber Placebo nicht belegt.

### ***Morbidität zum Gesundheitszustand***

#### *European Quality of Life 5 Dimensions Visuelle Analogskala (EQ-5D VAS)*

Die EQ-5D VAS stellt ein allgemeines quantitatives Maß für die Gesundheit eines Patienten entsprechend seiner eigenen Beurteilung dar. Die EQ-5D VAS misst eine Veränderung des Gesundheitszustands und ist damit als Verbesserung des Gesundheitszustands und Verkürzung der Krankheitsdauer entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV sowie des § 3 des Kapitel 5 der Verfo ein patientenrelevanter Endpunkt.

Bis zum Ende der Doppelblindphase zeigten 40 (37,7 %) der Patienten im Elafibranor-Arm und 11 (21,2 %) der Patienten im Placebo-Arm eine klinisch relevante Verbesserung der EQ-5D VAS. Das Risiko einer Verbesserung war mit Elafibranor statistisch signifikant höher (RR [95 %-KI] 1,78 [ $> 1,00$ ; 3,18]). Bis zum Ende der Doppelblindphase zeigten 26 (24,5 %) der Patienten im Elafibranor-Arm und 9 (17,3 %) der Patienten im Placebo-Arm eine klinisch relevante Verschlechterung der EQ-5D VAS. Das Risiko einer Verschlechterung war nicht statistisch signifikant unterschiedlich (RR [95 %-KI] 1,42 [0,72; 2,80]).

Die in der Studie ELATIVE unter Behandlung mit Elafibranor gegenüber Placebo erzielte Verbesserung der EQ-5D VAS lässt sich als eine bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens werten.

Für den als nicht schwerwiegend innerhalb der Morbidität eingestuften Endpunkt EQ-5D VAS resultiert aus den Ergebnissen folglich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Elafibranor gegenüber Placebo.

### ***Morbidität zur Fatigue***

#### *Epworth-Schläfrigkeitsskala (ESS)*

Die ESS ist ein Instrument und bewertet die „Tagesschläfrigkeit“ und damit die Auswirkungen von Fatigue auf die täglichen Aktivitäten. Bei Patienten mit PBC ist Fatigue ein häufiges Symptom, welches zu Beeinträchtigungen im alltäglichen Leben führt. Die ESS misst die unmittelbar patientenrelevante Fatigue und ist damit als Verbesserung des Gesundheitszustands und Verkürzung der Krankheitsdauer entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV sowie des § 3 des Kapitel 5 der Verfo ein patientenrelevanter Endpunkt.

Bis zum Ende der Doppelblindphase zeigten 38 (35,5 %) der Patienten im Elafibranor-Arm und 18 (34,6 %) der Patienten im Placebo-Arm eine klinisch relevante Verbesserung der ESS. Das Risiko einer Verbesserung war nicht statistisch signifikant unterschiedlich (RR [95 %-KI] 1,03 [0,65; 1,61]). Bis zum Ende der Doppelblindphase zeigten 34 (31,8 %) der Patienten im Elafibranor-Arm und 14 (26,9 %) der Patienten im Placebo-Arm eine klinisch relevante Verschlechterung der ESS. Das Risiko einer Verschlechterung war nicht statistisch signifikant unterschiedlich (RR [95 %-KI] 1,18 [0,70; 2,00]).

Für den als nicht schwerwiegend innerhalb der Morbidität eingestuften Endpunkt ESS ist ein Zusatznutzen von Elafibranor gegenüber Placebo nicht belegt.

#### *PROMIS Fatigue Short Form 7a T-Score*

Der PROMIS Fatigue Short Form 7a T-Score bietet umfassende Einblicke in die Auswirkungen der Fatigue auf die täglichen Aktivitäten der Patienten und ein weiteres Instrument zur Messung der Fatigue. Der PROMIS Fatigue Short Form 7a T-Score misst die unmittelbar patientenrelevante Fatigue und ist damit als Verbesserung des Gesundheitszustands und Verkürzung der Krankheitsdauer entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV sowie des § 3 des Kapitel 5 der Verfo ein patientenrelevanter Endpunkt.

Bis zum Ende der Doppelblindphase zeigten 41 (38,8 %) der Patienten im Elafibranor-Arm und 20 (38,5 %) der Patienten im Placebo-Arm eine klinisch relevante Verbesserung des PROMIS Fatigue Short Form 7a T-Scores. Das Risiko einer Verbesserung war nicht statistisch signifikant unterschiedlich (RR [95 %-KI] 1,00 [0,65; 1,52]). Bis zum Ende der Doppelblindphase zeigten 20 (18,7 %) der Patienten im Elafibranor-Arm und 10 (19,2 %) der Patienten im Placebo-Arm eine klinisch relevante Verschlechterung des PROMIS Fatigue Short Form 7a T-Scores. Das Risiko einer Verschlechterung war nicht statistisch signifikant unterschiedlich (RR [95 %-KI] 0,97 [0,49; 1,92]).

Für den als nicht schwerwiegend innerhalb der Morbidität eingestuften Endpunkt PROMIS Fatigue Short Form 7a T-Score ist ein Zusatznutzen von Elafibranor gegenüber Placebo nicht belegt.

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

### *PBC-40*

Der PBC-40-Fragebogen ist ein anerkanntes und validiertes Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei PBC-Patienten. Der PBC-40 misst verschiedene Aspekte der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei Patienten mit PBC und ist damit als Verbesserung der Lebensqualität entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV sowie des § 3 des Kapitel 5 der Verfo ein patientenrelevanter Endpunkt.

### *PBC-40 Jucken*

Bis zum Ende der Doppelblindphase zeigten 48 (44,9 %) der Patienten im Elafibranor-Arm und 14 (26,9 %) der Patienten im Placebo-Arm eine klinisch relevante Verbesserung des PBC-40 Jucken. Das Risiko einer Verbesserung war mit Elafibranor statistisch signifikant höher (RR [95 %-KI] 1,67 [1,02; 2,73]). Bis zum Ende der Doppelblindphase zeigten 20 (18,7 %) der Patienten im Elafibranor-Arm und 13 (25,0 %) der Patienten im Placebo-Arm eine klinisch relevante Verschlechterung des PBC-40 Jucken. Das Risiko einer Verschlechterung war nicht statistisch signifikant unterschiedlich (RR [95 %-KI] 0,75 [0,40; 1,38]).

Die in der Studie ELATIVE unter Behandlung mit Elafibranor gegenüber Placebo erzielte Verbesserung des PBC-40 Jucken lässt sich als eine bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens werten.

Für den Endpunkt zur Messung der Lebensqualität PBC-40 Jucken resultiert aus den Ergebnissen folglich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Elafibranor gegenüber Placebo.

### *PBC-40 Symptome*

Bis zum Ende der Doppelblindphase zeigten 21 (19,6 %) der Patienten im Elafibranor-Arm und 16 (30,8 %) der Patienten im Placebo-Arm eine klinisch relevante Verbesserung des PBC-40 Symptome. Das Risiko einer Verbesserung war nicht statistisch signifikant unterschiedlich (RR [95 %-KI] 0,64 [0,36; 1,12]). Bis zum Ende der Doppelblindphase zeigten 20 (18,7 %) der Patienten im Elafibranor-Arm und 5 (9,6 %) der Patienten im Placebo-Arm eine klinisch relevante Verschlechterung des PBC-40 Symptome. Das Risiko einer Verschlechterung war nicht statistisch signifikant unterschiedlich (RR [95 %-KI] 1,94 [0,77; 4,89]).

Für den Endpunkt zur Messung der Lebensqualität PBC-40 Symptome ist ein Zusatznutzen von Elafibranor gegenüber Placebo nicht belegt.

### *PBC-40 Fatigue*

Bis zum Ende der Doppelblindphase zeigten 36 (33,6 %) der Patienten im Elafibranor-Arm und 17 (32,7 %) der Patienten im Placebo-Arm eine klinisch relevante Verbesserung des PBC-40 Fatigue. Das Risiko einer Verbesserung war nicht statistisch signifikant unterschiedlich (RR [95 %-KI] 1,03 [0,64; 1,65]). Bis zum Ende der Doppelblindphase zeigten 25 (23,4 %) der Patienten im Elafibranor-Arm und 12 (23,1 %) der Patienten im Placebo-Arm eine klinisch relevante Verschlechterung des PBC-40 Fatigue. Das Risiko einer Verschlechterung war nicht statistisch signifikant unterschiedlich (RR [95 %-KI] 1,01 [0,55; 1,85]).

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für den Endpunkt zur Messung der Lebensqualität PBC-40 Fatigue ist ein Zusatznutzen von Elafibranor gegenüber Placebo nicht belegt.

*PBC-40 kognitive Funktion*

Bis zum Ende der Doppelblindphase zeigten 38 (35,5 %) der Patienten im Elafibranor-Arm und 18 (34,6 %) der Patienten im Placebo-Arm eine klinisch relevante Verbesserung des PBC-40 kognitive Funktion. Das Risiko einer Verbesserung war nicht statistisch signifikant unterschiedlich (RR [95 %-KI] 1,03 [0,65; 1,61]). Bis zum Ende der Doppelblindphase zeigten 35 (32,7 %) der Patienten im Elafibranor-Arm und 10 (19,2 %) der Patienten im Placebo-Arm eine klinisch relevante Verschlechterung des PBC-40 kognitive Funktion. Das Risiko einer Verschlechterung war nicht statistisch signifikant unterschiedlich (RR [95 %-KI] 1,70 [0,92; 3,16]).

Für den Endpunkt zur Messung der Lebensqualität PBC-40 kognitive Funktion ist ein Zusatznutzen von Elafibranor gegenüber Placebo nicht belegt.

*PBC-40 emotionale Domäne*

Bis zum Ende der Doppelblindphase zeigten 54 (50,5 %) der Patienten im Elafibranor-Arm und 23 (44,2 %) der Patienten im Placebo-Arm eine klinisch relevante Verbesserung des PBC-40 emotionale Domäne. Das Risiko einer Verbesserung war nicht statistisch signifikant unterschiedlich (RR [95 %-KI] 1,14 [0,80; 1,63]). Bis zum Ende der Doppelblindphase zeigten 32 (29,9 %) der Patienten im Elafibranor-Arm und 17 (32,7 %) der Patienten im Placebo-Arm eine klinisch relevante Verschlechterung des PBC-40 emotionale Domäne. Das Risiko einer Verschlechterung war nicht statistisch signifikant unterschiedlich (RR [95 %-KI] 0,91 [0,56; 1,49]).

Für den Endpunkt zur Messung der Lebensqualität PBC-40 emotionale Domäne ist ein Zusatznutzen von Elafibranor gegenüber Placebo nicht belegt.

*PBC-40 soziale Domäne*

Bis zum Ende der Doppelblindphase zeigten 38 (35,5 %) der Patienten im Elafibranor-Arm und 15 (28,8 %) der Patienten im Placebo-Arm eine klinisch relevante Verbesserung des PBC-40 soziale Domäne. Das Risiko einer Verbesserung war nicht statistisch signifikant unterschiedlich (RR [95 %-KI] 1,23 [0,75; 2,02]). Bis zum Ende der Doppelblindphase zeigten 27 (25,2 %) der Patienten im Elafibranor-Arm und 16 (30,8 %) der Patienten im Placebo-Arm eine klinisch relevante Verschlechterung des PBC-40 soziale Domäne. Das Risiko einer Verschlechterung war nicht statistisch signifikant unterschiedlich (RR [95 %-KI] 0,82 [0,49; 1,38]).

Für den Endpunkt zur Messung der Lebensqualität PBC-40 soziale Domäne ist ein Zusatznutzen von Elafibranor gegenüber Placebo nicht belegt.

## **Verträglichkeit**

### ***UE***

Bis zum Ende der gemeinsamen Doppelblindphase hatten 103 (95,4 %) der Patienten im Elafibranor-Arm und 47 (88,7 %) der Patienten im Placebo-Arm mindestens ein UE. Das Risiko für das Auftreten eines UE war nicht statistisch signifikant unterschiedlich (RR [95 %-KI] 1,08 [0,97; 1,19]).

Die Ergebnisse für die gesamte Doppelblindphase sind vergleichbar. Es hatten 104 (96,3 %) der Patienten im Elafibranor-Arm und 48 (90,6 %) der Patienten im Placebo-Arm mindestens ein UE. Das Risiko für das Auftreten eines UE war nicht statistisch signifikant unterschiedlich (RR [95 %-KI] 1,06 [0,97; 1,17]).

Für den als nicht schwerwiegend innerhalb der Verträglichkeit eingestuften Endpunkt UE ist ein Zusatznutzen von Elafibranor gegenüber Placebo nicht belegt.

### ***SUE***

Bis zum Ende der gemeinsamen Doppelblindphase hatten 9 (8,3 %) der Patienten im Elafibranor-Arm und 5 (9,4 %) der Patienten im Placebo-Arm mindestens ein SUE. Das Risiko für das Auftreten eines SUE war nicht statistisch signifikant unterschiedlich (RR [95 %-KI] 0,88 [0,31; 2,51]).

Die Ergebnisse für die gesamte Doppelblindphase sind vergleichbar. Es hatten 11 (10,2 %) der Patienten im Elafibranor-Arm und 7 (13,2 %) der Patienten im Placebo-Arm mindestens ein SUE. Das Risiko für das Auftreten eines SUE war nicht statistisch signifikant unterschiedlich (RR [95 %-KI] 0,77 [0,32; 1,88]).

Für den als schwerwiegend innerhalb der Verträglichkeit eingestuften Endpunkt SUE ist ein Zusatznutzen von Elafibranor gegenüber Placebo nicht belegt.

### ***Schwere UE***

Bis zum Ende der gemeinsamen Doppelblindphase hatten 9 (8,3 %) der Patienten im Elafibranor-Arm und 5 (9,4 %) der Patienten im Placebo-Arm mindestens ein schweres UE. Das Risiko für das Auftreten eines schweren UE war nicht statistisch signifikant unterschiedlich (RR [95 %-KI] 0,88 [0,31; 2,51]).

Die Ergebnisse für die gesamte Doppelblindphase sind vergleichbar. Es hatten 11 (10,2 %) der Patienten im Elafibranor-Arm und 6 (11,3 %) der Patienten im Placebo-Arm mindestens ein schweres UE. Das Risiko für das Auftreten eines schweren UE war nicht statistisch signifikant unterschiedlich (RR [95 %-KI] 0,90 [0,35; 2,30]).

Für den als schwerwiegend innerhalb der Verträglichkeit eingestuften Endpunkt schwere UE ist ein Zusatznutzen von Elafibranor gegenüber Placebo nicht belegt.



### ***UE, die zum Therapieabbruch führen***

Bis zum Ende der gemeinsamen Doppelblindphase hatten 11 (10,2 %) der Patienten im Elafibranor-Arm und 4 (7,5 %) der Patienten im Placebo-Arm UE, die zum Therapieabbruch führen. Das Risiko für das Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führen, war nicht statistisch signifikant unterschiedlich (RR [95 %-KI] 1,35 [0,45; 4,04]).

Die Ergebnisse für die gesamte Doppelblindphase sind vergleichbar. Es hatten 11 (10,2 %) der Patienten im Elafibranor-Arm und 5 (9,4 %) der Patienten im Placebo-Arm UE, die zum Therapieabbruch führen. Das Risiko für das Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führen, war nicht statistisch signifikant unterschiedlich (RR [95 %-KI] 1,08 [0,40; 2,95]).

Für den als schwerwiegend innerhalb der Verträglichkeit eingestuften Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen, ist ein Zusatznutzen von Elafibranor gegenüber Placebo nicht belegt.

### ***UE nach SOC und bevorzugtem Begriff (PT)***

Bis zum Ende der gemeinsamen Doppelblindphase hatten 52 (48,1 %) der Patienten im Elafibranor-Arm und 15 (28,3 %) der Patienten im Placebo-Arm mindestens ein UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“. Das Risiko für das Auftreten eines UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ war für Patienten im Elafibranor-Arm gegenüber Patienten im Placebo-Arm statistisch signifikant höher (RR [95 %-KI] 1,70 [1,06; 2,72]).

Die Ergebnisse für die gesamte Doppelblindphase sind vergleichbar. Es hatten 55 (50,9 %) der Patienten im Elafibranor-Arm und 16 (30,2 %) der Patienten im Placebo-Arm mindestens ein UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“. Das Risiko für das Auftreten eines UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ war für Patienten im Elafibranor-Arm gegenüber Patienten im Placebo-Arm statistisch signifikant höher (RR [95 %-KI] 1,69 [1,08; 2,64]).

Für die weiteren SOC oder PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Der in der Studie ELATIVE unter Behandlung mit Elafibranor gegenüber Placebo festgestellte Unterschied bei UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ wird als nicht mehr als geringfügig eingestuft.

Für den als nicht schwerwiegend innerhalb der Verträglichkeit eingestuften Endpunkt UE nach SOC und PT ist ein Zusatznutzen von Elafibranor gegenüber Placebo nicht belegt.

### ***UE von besonderem Interesse***

#### *Alle UE von besonderem Interesse*

Bis zum Ende der gemeinsamen Doppelblindphase hatten 29 (26,9 %) der Patienten im Elafibranor-Arm und 11 (20,8 %) der Patienten im Placebo-Arm mindestens ein UE von besonderem Interesse. Das Risiko für das Auftreten eines UE von besonderem Interesse war nicht statistisch signifikant unterschiedlich (RR [95 %-KI] 1,29 [0,70; 2,38]).

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Ergebnisse für die gesamte Doppelblindphase sind vergleichbar. Es hatten 32 (29,6 %) der Patienten im Elafibranor-Arm und 14 (26,4 %) der Patienten im Placebo-Arm mindestens ein UE von besonderem Interesse. Das Risiko für das Auftreten eines UE von besonderem Interesse war nicht statistisch signifikant unterschiedlich (RR [95 %-KI] 1,12 [0,66; 1,92]).

Für den als nicht schwerwiegend innerhalb der Verträglichkeit eingestuften Endpunkt UE von besonderem Interesse ist ein Zusatznutzen von Elafibranor gegenüber Placebo nicht belegt.

*UESI: Gewichtszunahme um mehr als 5 % gegenüber dem Studienbeginn*

Bis zum Ende der gemeinsamen Doppelblindphase hatten 22 (20,4 %) der Patienten im Elafibranor-Arm und 10 (18,9 %) der Patienten im Placebo-Arm ein UESI: Gewichtszunahme um mehr als 5 % gegenüber dem Studienbeginn. Das Risiko für das Auftreten war nicht statistisch signifikant unterschiedlich (RR [95 %-KI] 1,08 [0,55; 2,11]).

Die Ergebnisse für die gesamte Doppelblindphase sind vergleichbar. Es hatten 25 (23,1 %) der Patienten im Elafibranor-Arm und 11 (20,8 %) der Patienten im Placebo-Arm ein in UESI: Gewichtszunahme um mehr als 5 % gegenüber dem Studienbeginn. Das Risiko für das Auftreten war nicht statistisch signifikant unterschiedlich (RR [95 %-KI] 1,12 [0,59; 2,09]).

Für den als nicht schwerwiegend innerhalb der Verträglichkeit eingestuften Endpunkt UESI: Gewichtszunahme um mehr als 5 % gegenüber dem Studienbeginn ist ein Zusatznutzen von Elafibranor gegenüber Placebo nicht belegt.

*Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der primär biliären Cholangitis (PBC) in Kombination mit Ursodeoxycholsäure (UDCA) bei Erwachsenen, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen, oder als Monotherapie bei Patienten, die UDCA nicht vertragen	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		
PBC: primär biliäre Cholangitis; UDCA: Ursodeoxycholsäure		

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Der Zusatznutzen für Elafibranor gegenüber Placebo wird unter Abwägung der Gewichtung folgender Ergebnisse quantifiziert.

Für den Mortalitätsendpunkt Gesamtmortalität zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Elafibranor und Placebo, wobei die Anzahl der Todesfälle insgesamt sehr gering war. Damit ist für die Endpunktkategorie Mortalität der Zusatznutzen von Elafibranor nicht belegt.

Für den Morbiditätsendpunkt biochemisches Ansprechen auf die Behandlung zu Woche 52 definiert als Erreichen eines  $AP < 1,67 \times ULN$  und  $TB \leq ULN$  und AP-Senkung  $\geq 15\%$  zeigte Elafibranor einen statistisch signifikanten Vorteil im Vergleich zu Placebo. Dieser Vorteil wird durch Vorteile in zwei der drei Einzelkomponenten des zusammengesetzten Endpunkts bestätigt. Darüber hinaus zeigte sich für den Morbiditätsendpunkt EQ-5D VAS eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesundheitszustands gegenüber Placebo. Für alle weiteren Morbiditätsendpunkte ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. In der Gesamtschau der Morbidität wird ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Elafibranor gegenüber Placebo in dieser Kategorie abgeleitet.

Für den Lebensqualitätsendpunkt PBC-40 Jucken zeigte Elafibranor einen statistisch signifikanten Vorteil für die Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zu Placebo. Für die Verschlechterung um mindestens 15 % der Skalenspannweite für den PBC-40 Jucken und für die anderen Domänen des PBC-40 für sowohl die Verbesserung als auch die Verschlechterung ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. In der Gesamtschau der Lebensqualität wird ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Elafibranor gegenüber Placebo in dieser Kategorie abgeleitet.

Bezüglich Verträglichkeit zeigte Elafibranor bezüglich UE, SUE, schwere UE, UE, die zum Therapieabbruch führten, UE von besonderem Interesse (alle und Gewichtszunahme um mehr als 5 % gegenüber dem Studienbeginn) keine statistisch signifikanten Unterschiede gegenüber Placebo. Das Risiko für das Auftreten eines UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ war für Patienten im Elafibranor-Arm gegenüber Patienten im Placebo-Arm statistisch signifikant höher. Bezüglich Verträglichkeit ist ein Zusatznutzen von Elafibranor nicht belegt.

Somit ergibt sich insgesamt unter Abwägung der Nutzen- und Schadensaspekte für die Behandlung der PBC in Verbindung mit UDCA bei Erwachsenen, die nicht ausreichend auf UDCA

---

*Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*

ansprechen, oder als Monotherapie bei Patienten, die UDCA nicht vertragen, ein beträchtlicher Zusatznutzen für Elafibranor im Vergleich zu Placebo. Dieser begründet sich in einem beträchtlichen Vorteil im Therapieansprechen, der von Verbesserungen im Ausmaß gering im Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und der Lebensqualität (PBC-40 Jucken) und einem günstigen Verträglichkeitsprofil begleitet ist.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

### **PBC-Erkrankung**

Die PBC ist eine chronische, autoimmun-vermittelte cholestatische Lebererkrankung, die zu einer progredienten Schädigung der intrahepatischen Gallengänge führt und unbehandelt bzw. unzureichend behandelt zu Leberzirrhose, hepatozellulärem Karzinom, Leberversagen und Tod führen kann.

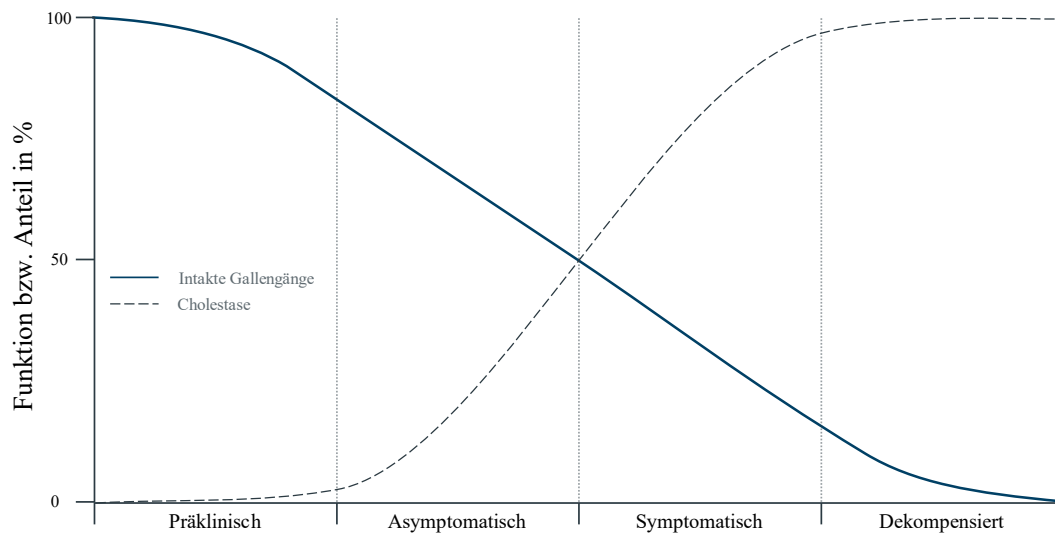
Bei der PBC handelt es sich um eine seltene Erkrankung, die meist im fünften oder sechsten Lebensjahrzehnt auftritt und die Kinder praktisch nicht betrifft. Dabei sind mit einem Anteil von etwa 90 % mehrheitlich Frauen betroffen.

Für Europa wird die jährliche Inzidenz auf 1,86 pro 100.000 und die gepoolte Prävalenz auf 14,59 pro 100.000 geschätzt. Dabei weisen die verfügbaren Informationen zur Inzidenz und Prävalenz erhebliche Spannen auf. So wird die Prävalenz in der deutschen S2k-Leitlinie mit einem Wert von (1,91 – 40,2)/100.000 angegeben. Auch weltweit lassen sich starke regionale Unterschiede beobachten. Diese sind zumindest teilweise durch Diskrepanzen bei der Erfassung diagnostizierter Fälle, aber auch durch die Häufigkeit der Diagnosestellung, unter anderem auch auf Grund mangelnder Wahrnehmung der Krankheit in Fachkreisen, erklärbar.

### **Symptomatik und klinischer Verlauf**

Die Diagnosestellung erfolgt häufig auf Grund veränderter Leberwerte, wobei viele Patienten zu diesem Zeitpunkt noch keine Symptome aufweisen. Dieses asymptomatische Stadium kann Jahrzehnte andauern. 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 (Cholestase). Durch diesen Rückstau und die chronische Entzündung werden die Gallengänge zunehmend geschädigt. Dies hat eine zunehmende Schädigung der Leberstrukturen zur Folge, der bereits im asymptomatischen Zustand einsetzt (siehe Abbildung 1). Unbehandelt kann sich eine Leberzirrhose mit dem Bedarf einer Lebertransplantation entwickeln und durch die PBC nach 10 bis 15 Jahren zum Tode führen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier



## Klinische Krankheitsphasen

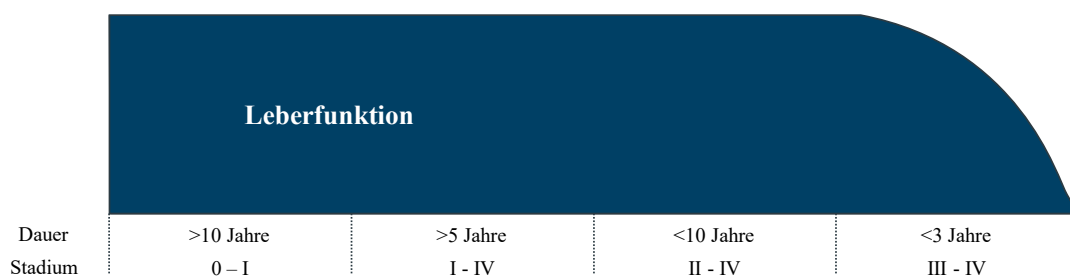


Abbildung 1: Klinischer und symptomatischer Krankheitsverlauf bei PBC (Quelle: siehe Modul 3).

Viele Symptome der PBC treten erst in den späteren Stadien der Erkrankung auf, ähneln den Symptomen anderer Lebererkrankungen und haben einen stark negativen Einfluss auf die Lebensqualität. Die mit Abstand häufigsten Symptome, die bereits früh im Krankheitsverlauf auftreten können, sind Pruritus und Fatigue. Meist erst später hinzu kommen können u.a. Sicca-Symptomatik, Arthralgien, abdominale Beschwerden, Restless-leg Syndrom, Schlaflosigkeit, Depression und kognitive sowie autonome Dysfunktion.

### Pruritus

Juckreiz/Pruritus tritt laut Leitlinien bei bis zu 70 % der Patienten mit PBC auf und führt ebenfalls zu einer deutlich verschlechterten Lebensqualität. PBC-bedingter Pruritus tritt meist an den Extremitäten auf, weshalb auch Kratzläsionen an Armen und Beinen zu den im Krankheitsverlauf häufig auftretenden Symptomen zählen.

### Fatigue

Im Krankheitsverlauf entwickeln mehr als 50 % der Patienten Fatigue, eines der belastendsten Symptome der PBC, charakterisiert durch eine überwältigende Müdigkeit, ein Gefühl von Erschöpfung und einen Mangel an Energie.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Weitere Symptomatik*

Im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung können weitere, durch die zunehmende Leberschädigung bedingte Symptome beobachtet werden. Dazu gehören Ikterus, Pfortaderhochdruck, Aszites, eine Hepatosplenomegalie sowie extrahepatische Manifestationen einschließlich Sklerenikterus und Xanthelasmen. Wie bei vielen anderen Lebererkrankungen, kann auch die PBC bei Progress bis zur Zirrhose zum Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms führen, weswegen ein kontinuierliches Screening durchgeführt werden sollte.

Patienten mit PBC zeigen ein erhöhtes Risiko, verschiedene Begleiterkrankungen zu entwickeln, einschließlich stoffwechselbedingter Osteoporose (ca. 30 %), Dyslipidämie (ca. 75 %), sowie einen Mangel an fettlöslichen Vitaminen. Bis zu 70 % der Patienten mit PBC weisen eine weitere Autoimmunerkrankung auf.

**Ursachen**

Die genaue Ätiologie der PBC ist bis heute nicht abschließend geklärt. Es wird vermutet, dass eine genetische Prädisposition in Kombination mit Umweltfaktoren zu einer Autoimmunreaktion gegen die Gallengangepithelzellen führt. Dabei werden mehrere verschiedene Polymorphismen mit der PBC in Verbindung gebracht, die mit der Immunregulation in Verbindung stehen, einschließlich Polymorphismen im humanen Leukozyten Antigen Locus.

**Diagnostik**

Eine frühzeitige Diagnose und Therapieeinleitung ist auf Grund des bereits beschriebenen Krankheitsverlaufs zur Verhinderung irreversibler hepatobiliärer Schäden essenziell. Die Diagnose von PBC wird meist in Abwesenheit von klinischen Symptomen, oft auf Grund auffallender Leberwerte getroffen. Typisch ist eine Erhöhung der AP, ggf. in Kombination mit einer Erhöhung der Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) sowie des Bilirubinwerts.

Bei klinischem Verdacht auf eine PBC sollte eine entsprechende Anamnese, körperliche Untersuchung und Ultraschall durchgeführt und primär die antimitochondrialen Antikörper (AMA) untersucht werden. AMA sind der spezifischste biologische Marker für die Diagnose der PBC und in 90 % der Patienten feststellbar, wobei die Titer nicht mit der Krankheitsaktivität korrelieren. Bei klinisch/histologischem Verdacht ohne AMA-Nachweis (< 5 % der Fälle) sollte auf PBC-spezifische antinukleäre Antikörper (ANA), anti-lösliches Kernkörperchenprotein 100 (sp100) und anti-Glykoprotein 210 (gp210), untersucht werden.

Laut der deutschen Leitlinie zu Autoimmunen Lebererkrankungen, soll die PBC-Diagnose gestellt werden, wenn mindestens zwei der drei folgenden Kriterien erfüllt sind (Tabelle 1-B).

Tabelle 1-B: Diagnosekriterien der PBC

Diagnosekriterien (mindestens zwei von drei müssen erfüllt sein)	Messkriterien
1. chronisch erhöhte Cholestaseparameter über mehr als 6 Monate.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alkalische Phosphatase (AP) und/oder Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) erhöht</li> </ul>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Diagnosekriterien (mindestens zwei von drei müssen erfüllt sein)</b>	<b>Messkriterien</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eventuell Bilirubin erhöht</li> </ul>
2. Nachweis von AMA beziehungsweise PBC-spezifischer ANA.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AMA (auch: Anti-M2) positiv</li> <li>• PBC-spezifische ANA: ANA-sp100 oder ANA-gp210 positiv</li> </ul>
3. PBC typische Histologie	Evaluation mit Hilfe der Stadien nach Ludwig und Scheuer. Dazu gehört unter anderem, ein histologischer Befund einer Cholangitis der interlobulären und septalen Gallengänge. Auftreten von fokalen Läsionen mit perikanalikulären Entzündung. Granulombildung und Nekrosen.
AMA: Antimitochondriale Antikörper; ANA: Antinukleäre Antikörper; AP: Alkalische Phosphatase; GGT: Gamma-Glutamyl-Transferase; gp210: Glykoprotein 210; PBC: Primär biliäre Cholangitis; sp100: Lösliches Kernkörperchenprotein 100 Quellen: siehe Modul 3	

Die aktuellen österreichischen Leitlinien schlagen darauf basierend ein vereinfachtes Diagnoseschema vor (siehe Abbildung 2).



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

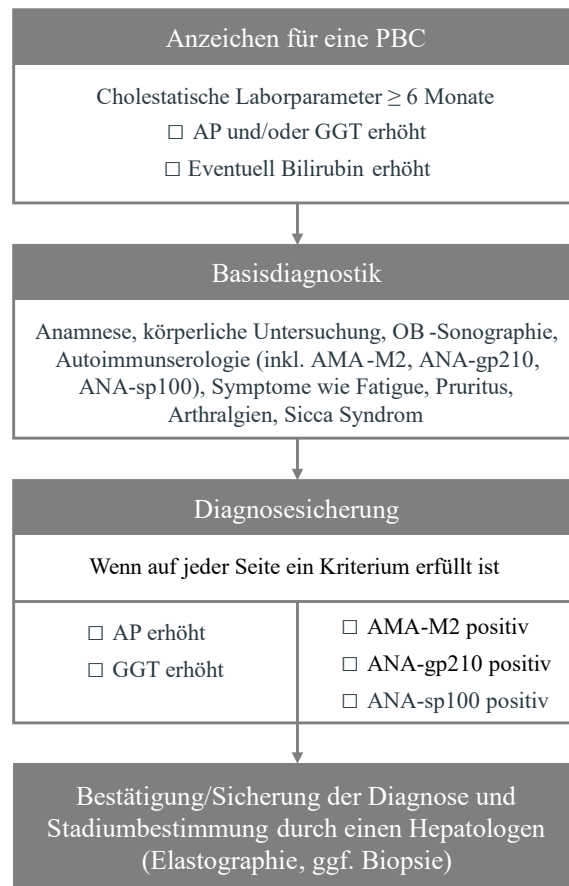


Abbildung 2: Aktualisierter PBC-Therapieleitpfad zur Sicherung einer PBC-Diagnose (eigene Darstellung, Quelle: siehe Modul 3).

Bei unklarer Diagnosestellung oder schlechtem Ansprechen auf die Behandlung kann auch eine Leberbiopsie zur Diagnosesicherung in Frage kommen. Bei der Erstdiagnose sollten typische Begleitsymptome wie Sicca-Symptomatik, Arthralgien und autonome Dysfunktion erfragt werden.

### Risikostratifizierung

Ein Screening zur Evaluierung des individuellen Risikos, krankheitsbedingte Komplikationen zu entwickeln, sowie des Bedarfs zusätzlicher Therapiestrategien, sollte laut Leitlinien bei allen Patienten sowohl bei Diagnosestellung als auch im Behandlungsverlauf durchgeführt werden. Hierzu stehen eine Reihe von Markern zur Verfügung, die zur Einschätzung der Prognose und des Therapieansprechens herangezogen werden können.

### Standard-Leberwerte

Der Bestimmung der Leberwerte kommt sowohl zur Risikostratifizierung bei Erstdiagnose als auch im Erkrankungsverlauf hinsichtlich des Therapieansprechens und den daraus folgenden Therapieentscheidungen eine besondere Rolle zu.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Dabei fungiert der AP-Wert als Verlaufsbiomarker, der eine logarithmisch-lineare Assoziation bei der PBC aufweist, wobei höhere Werte auf Cholestase-bedingte Schäden und ein geringeres transplantationsfreies Überleben hinweisen. Bei fehlendem biochemischem Ansprechen des AP-Wertes, also wenn durch eine Therapieoption kein in Tabelle 1-C definiertes Ansprech Kriterium erreicht wird, schreitet die PBC fort. Darüber hinaus zeigen aktuelle Daten einer Studie von Corpechot et al., dass ein tiefes Ansprechen in Form einer Normalisierung des AP-Wertes, insbesondere bei jüngeren Patienten mit fortgeschrittener kompensierter Erkrankung, mit einem zusätzlichen signifikanten Gewinn an komplikationsfreiem Überleben assoziiert ist. Daten aus Metaanalysen bestätigen AP als zuverlässigen Marker für die Prognose, Mortalität und transplantationsfreies Überleben. Die Höhe des Serum Bilirubins kann das Ausmaß der cholestatischen Schädigung und der Leberfunktion anzeigen. Die Kombination der Analyse von AP mit Bilirubin oder GGT im Serum erhöht dabei den prognostischen Wert. Dabei ist eine  $AP < 1,67 \times ULN$  und ein normaler Bilirubinwert mit einer langsamen Progression, eine  $AP \geq 1,67 \times ULN$  und ein erhöhter Bilirubinwert mit einer schnellen Progression assoziiert. In einer globalen PBC-Studiengruppe konnte eine Korrelation zwischen einem erhöhten AP- und Bilirubin-Wert und der Mortalität durch die PBC gezeigt werden. Entsprechend empfehlen auch die Leitlinien, Bilirubin und AP als Surrogatparameter für das Therapieansprechen und die Prognose zu verwenden.

***Demographie***

Alter und Geschlecht beeinflussen sowohl das Therapieansprechen als auch die Langzeitprognose, wobei eine Erstdiagnose  $< 45$  Jahren und männliches Geschlecht mit einem schlechteren Therapieansprechen bzw. einem aggressiveren Krankheitsverlauf assoziiert sind.

***Symptome***

Eine fortgeschrittene PBC ist wahrscheinlicher mit Symptomen assoziiert als eine Erkrankung im frühen Stadium. Das Vorhandensein von schwerer Pruritus- und Fatigue-Symptomatik bei Erstdiagnose kann ein Anzeichen für eine aggressivere Variante sein und deutet damit auf eine schlechtere Prognose hin.

***Serologisches Profil***

Die Analyse von Antikörpern im Blut von Patienten mit PBC kann ebenfalls zur Risikostratifizierung herangezogen werden. PBC-spezifische ANA sind bei Patienten mit schwerer PBC häufiger zu beobachten und ihre Präsenz kann die Voraussage eines unvorteilhaften Verlaufs zulassen.

***Messung der Lebersteifigkeit***

Laut der deutschen Leitlinie soll die Lebersteifigkeit in der Erstdiagnostik der PBC gemessen werden, um Aussagen zum Fortschritt der Erkrankung treffen zu können. Die Scherwellenelastographie zeigt eine gute Korrelation mit dem Stadium der Leberfibrose bei Patienten mit PBC. Erhöhte Lebersteifigkeit ist mit einem erhöhten Risiko für Leberdekompensation und Lebertransplantation assoziiert. Zudem ist es wahrscheinlich, dass die Lebersteifigkeit auch als Surrogat-Parameter für die PBC-Progression, sowie für das Ansprechen auf eine UDCA-Therapie, verwendet werden kann.

### **Leberbiopsie**

Eine Leberhistologie wird mittlerweile nicht mehr regulär zur Erstdiagnose der PBC für alle Patienten empfohlen, da die bereits genannten und akkuraten, nicht-invasiven Methoden zur Diagnosestellung und Risikostratifizierung zur Verfügung stehen. Histologische Analysen sollen dann durchgeführt werden, wenn eine unklare Diagnose besteht, andere mögliche Lebererkrankungen und Überlappungssyndrome ausgeschlossen werden sollen oder zur Risikostratifizierung bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf UDCA. Auch bei sehr jung erkrankten Patienten und Patienten, welche ein unzureichendes Therapieansprechen zeigen, wird eine Leberbiopsie von der deutschen Leitlinie empfohlen.

### **Behandlung der PBC**

Die Behandlung der PBC zielt darauf ab, die Progression der Erkrankung zu verlangsamen, die Symptome zu lindern und die Lebensqualität zu verbessern. Zurzeit sind zwei Wirkstoffe zur Behandlung der PBC zugelassen: Ursodeoxycholsäure (UDCA) und Obeticholsäure (OCA). Das Weiterbestehen der Zulassung von Obeticholsäure wird aktuell überprüft. Dabei stellt UDCA in einer Dosierung von 13 – 15 mg/kg/Tag die allgemein empfohlene Erstlinientherapie dar. Bei einem Nichtansprechen oder nicht ausreichendem Ansprechen von UDCA bei Patienten mit PBC, stellt die Obeticholsäure bisher die einzige zugelassene Zweitlinientherapie dar, wobei das Weiterbestehen der Zulassung aktuell geprüft wird.

Das Therapieansprechen sollte ab Diagnosestellung nach 3, 6 und 12 Monaten klinisch und laborchemisch überprüft werden. Im weiteren Verlauf soll entsprechend des Ansprechens und des Krankheitsstadiums die Überwachung angepasst werden, dabei sollten mindestens jährlich die Überprüfung der Cholestaseparameter und der Lebertransaminasen erfolgen. Bei Nicht- bzw. nicht ausreichendem Ansprechen nach 12 Monaten sollte die Therapie geändert werden. Da die Blutleberwerte nicht nur diagnostische und prognostische Informationen, sondern auch eine Einschätzung der Krankheitsprogression unter der aktuellen Therapie zulassen, stehen hierbei die AP- und Bilirubinwerte im Zentrum. Tabelle 1-C gibt eine Übersicht über die üblichen Klassifikationssysteme für ein Ansprechen.

Tabelle 1-C: Klassifikationssysteme zur Beurteilung des Ansprechens auf eine UDCA-Behandlung

<b>Klassifikationssystem</b>	<b>Beschreibung</b>
<b>Beurteilung unzureichenden Ansprechens nach 6-monatiger Behandlung mit UDCA</b>	
Rochester	$AP \geq 2 \times ULN$ oder Mayo Score $\geq 4,5$
Ehim	Verringerung von GGT $\leq 70 \%$ und GGT $\geq 1 \times ULN$
<b>Beurteilung unzureichenden Ansprechens nach 12 – 24-monatiger Behandlung mit UDCA</b>	
Barcelona	Keine Verringerung von AP $\leq 40 \%$ und AP $\geq 1,0 \times ULN$
Paris-I	AP $\geq 3 \times ULN$ oder ASAT $\geq 2 \times ULN$ oder Bilirubin $> 1,0$ mg/dl
Rotterdam	Bilirubin $\geq 1 \times ULN$ und/oder Albumin $< 1 \times ULN$

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Klassifikationssystem</b>	<b>Beschreibung</b>
Toronto	AP > 1,67 × ULN nach 2 Jahren mit UDCA
Paris-II	Alle 3 der folgenden: AP ≥ 1,5 × ULN, ASAT ≥ 1,5 × ULN, Bilirubin > 1 mg/dl nach 1 Jahr mit UDCA
<b>Vorhersage eines Nicht Ansprechens</b>	
UK-PBC	Bilirubin, AP und ASAT oder ALT nach 12 Monaten. Albumin und Thrombozytenzahl zu Behandlungsbeginn
GLOBE	Bilirubin, AP, Albumin und Thrombozytenzahl nach 12 Monaten. Alter zu Behandlungsbeginn
AP: Alkalische Phosphatase; ALT: Alanin-Aminotransferase; ASAT: Aspartat-Aminotransferase; dl: Deziliter; GGT: Gamma-Glutamyl-Transferase; mg: Milligramm; PBC: Primär biliäre Cholangitis; UDCA: Ursodeoxycholsäure; UK-PBC: United Kingdom-Primary Biliary Cholangitis; ULN: Oberer Grenzwert (upper limit of normal) Quellen: siehe Modul 3	

Auf Grund der limitierten zugelassenen Behandlungsoptionen für Betroffene, die auf UDCA nicht ansprechen, wurden und werden auch Präparate eingesetzt, die nicht für diese Anwendung zugelassen sind.

### **Lebertransplantation**

Im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung, insbesondere bei Auftreten einer Leberzirrhose und nach Ausschöpfung aller Therapieoptionen, kommt eine Lebertransplantation als nicht-medikamentöse Intervention in Betracht.

### **Symptomatische Behandlung**

Die medikamentöse Behandlung der PBC mit UDCA kann zu einer Verbesserung der Leberwerte und einer Verzögerung der pathologischen Krankheitsprozesse führen. UDCA geht jedoch in der Regel nicht zu einer signifikanten Verbesserung der PBC-Symptomatik wie Pruritus und Fatigue einher.

Bei Pruritus wird die symptomatische Behandlung mit Cremes, einer Optimierung des Raumklimas, Cholestyramin, oder – off-label – mit Rifampicin, Naltrexon oder Sertralin empfohlen.

Zur Kontrolle der Fatigue sind die Behandlungsoptionen begrenzt. Es sollten assoziierte und alternative Ursachen gesucht und behandelt werden, einschließlich Vitaminmangel, einer Anämie, Hypothyreoidismus oder einer hepatischen Enzephalopathie. Zudem sollte eine psychologische Unterstützung angeboten werden, beispielsweise zur Entwicklung von Copingstrategien.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie*

*dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

### **Aktuelle Therapiesituation der Patienten mit PBC und therapeutischer Bedarf**

Die Therapieoptionen sind für Patienten mit PBC limitiert. UDCA in der Erstlinientherapie, zur symptomatischen Behandlung bei Patienten ohne dekompensierte Leberzirrhose, und Elafibranor in der Zweitlinientherapie.

Obwohl UDCA sowohl die Leberwerte als auch die Krankheitsprogression deutlich verbessern kann und mit einer Verbesserung des transplantationsfreien Überlebens assoziiert ist, zeigen bis zu 40 % der Patienten auch nach einem Jahr UDCA-Therapie ein nicht ausreichendes oder kein Ansprechen. In etwa 3 – 5 % der Fälle kann auch eine Unverträglichkeit gegenüber UDCA bestehen. Patienten mit einer UDCA-Unverträglichkeit haben ein erhöhtes Risiko Folgekomplikationen zu erleiden und eine Lebertransplantation zu benötigen. Auch die Wahrscheinlichkeit, an der PBC zu versterben, steigt bei nicht ausreichendem Ansprechen auf UDCA. Für Patienten, die UDCA nicht ausreichend gut vertragen, sieht die Progression ähnlich aus.

Für Patienten, die ein unzureichendes Ansprechen auf UDCA zeigen, stehen sehr wenige Therapieoptionen zur Verfügung. Die Konsequenzen werden in einer Auswertung des deutschen PBC-Registers deutlich. Es konnte gezeigt werden, dass nur 38,5 % der Patienten, die basierend auf den Paris II Kriterien ( $AP \leq 1,5 \times ULN$ ,  $AST \leq 1,5 \times ULN$  und normales Gesamtbilirubin nach 1 Jahr UDCA) unzureichend auf UDCA ansprechen, eine Zweitlinientherapie bekommen haben. Verdeutlicht wird dies durch eine Umfrage aus dem Jahre 2021 an 1.032 Patienten mit PBC in Deutschland, bei denen 56,5 % der Betroffenen angaben, dass ihr AP Wert erhöht ist und dennoch die Therapie lediglich bei 14,8 % angepasst wurde. Dies stellt dar, dass mit den aktuell verfügbaren Therapieoptionen bei einem signifikanten Anteil der Betroffenen kein ausreichendes biochemisches Ansprechen erreicht wird. Es konnte gezeigt werden, dass die Initiierung einer Zweitlinientherapie zur Senkung der AP-Werte und Verlangsamung der Krankheitsprogression relevant ist.

Damit besteht ein hoher therapeutischer Bedarf an weiteren sicheren und effektiven Behandlungsoptionen im Anwendungsgebiet.

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Elafibranor**

Als PPAR-Agonist wirkt Elafibranor über eine Verringerung des Gallensäuresynthese, eine vermehrte Ausscheidung von Gallensäure und die Verminderung von Entzündungsreaktionen (siehe Modul 2).

Basierend auf den Ergebnissen der Studie ELATIVE genehmigte die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) am 19.09.2024 die Marktzulassung von Elafibranor für das vorliegende Anwendungsgebiet. In der multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie ELATIVE wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Elafibranor mit Placebo bei 161 Patienten mit PBC verglichen, die unzureichend auf UDCA ansprechen oder UDCA nicht vertragen. Als primärer Endpunkt wurde das biochemische Ansprechen definiert als  $AP < 1,67 \times ULN$  mit einer Verringerung um  $\geq 15 \%$  und Gesamtbilirubin  $\leq ULN$ . Während nach 52 Wochen 51 % der

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten mit Elafibranor ein biochemisches Ansprechen erreichten, war dies im Vergleichsarm nur bei 4 % der Fall. Im Hinblick auf die Lebensqualität und Morbidität konnten ebenso Vorteile unter Gabe von Elafibranor gezeigt werden. Das Verträglichkeitsprofil war günstig, auch in Bezug auf Pruritus kam es zu keiner Verschlechterung.

Da es sich bei der PBC um eine sehr langsam fortschreitende Erkrankung handelt, ist die Durchführung von randomisierten kontrollierten Studien mit patientenrelevanten Endpunkten wie Mortalität oder Lebertransplantation und dem Ziel hierbei einen statistisch signifikanten Vorteil zu zeigen sehr erschwert. In großen Patientenregistern und Metaanalysen konnte die Validität von AP und Bilirubin als Surrogatparameter für die Prognose, und die Endpunkte Lebertransplantation und Mortalität etabliert werden. Diese werden entsprechend auch von den Fachgesellschaften, der United States (U.S.) Food and Drug Administration (FDA) sowie der europäischen Arzneimittelagentur anerkannt und entsprechend als klinisch relevante Endpunkte und zur Evaluation des Ansprechens empfohlen.

Zusammenfassend wird bei einem signifikanten Teil der Patienten mit PBC unter UDCA kein ausreichendes Ansprechen erreicht. Bisher steht als einzige zugelassene Alternative in diesen Fällen Obeticholsäure zur Verfügung. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA hat den Widerruf der Zulassung durch die Europäische Kommission empfohlen. Das Weiterbestehen der Zulassung wird aktuell geprüft. Somit steht neben Elafibranor keine weitere von der CHMP empfohlene Zweitlinientherapie in der PBC zur Verfügung. Es besteht weiterhin ein hoher therapeutischer Bedarf bei Patienten mit PBC, die auf UDCA nicht ansprechen oder UDCA nicht vertragen. Diese Patienten erhalten durch Elafibranor eine spezifisch wirksame und zugelassene Therapieoption.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der PBC in Verbindung mit UDCA bei Erwachsenen, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen oder als Monotherapie bei Patienten, die UDCA nicht vertragen	6.072 – 12.995
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PBC: Primär biliäre Cholangitis; UDCA: Ursodeoxycholsäure		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung der PBC in Verbindung mit UDCA bei Erwachsenen, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen oder als Monotherapie bei Patienten, die UDCA nicht vertragen	Gesamte Population	beträchtlich	6.072 – 12.995

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PBC: Primär biliäre Cholangitis; UDCA: Ursodeoxycholsäure

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der PBC in Verbindung mit UDCA bei Erwachsenen, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen.	Elafibranor: 67.707,62 € Ursodeoxycholsäure: 704,38 € Gesamt: 68.412,00 €
	Behandlung der PBC als Monotherapie bei Patienten, die UDCA nicht vertragen.	Elafibranor: 67.707,62 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. PBC: Primär biliäre Cholangitis; UDCA: Ursodeoxycholsäure		

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung der PBC in Verbindung mit UDCA bei Erwachsenen, die nicht ausreichend auf UDCA an-	Nicht zutreffend	Gesamte Population	Nicht zutreffend



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
	sprechen oder als Monotherapie bei Patienten, die UDCA nicht vertragen			
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  PBC: Primär biliäre Cholangitis; UDCA: Ursodeoxycholsäure</p>				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Elafibranor ist ein Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

Die empfohlene Dosis Elafibranor beträgt 80 mg einmal täglich. Wenn eine Dosis von Elafibranor vergessen wurde, sollte der Patient die vergessene Dosis nicht einnehmen und stattdessen die nächste Dosis zum nächsten vorgesehenen Zeitpunkt einnehmen. Der Patient sollte keine doppelte Dosis einnehmen, um die vergessene Dosis nachzuholen. Bei Verdacht auf Überdosierung sollten die Patienten sorgfältig beobachtet werden, und eine entsprechende symptomatische Behandlung und unterstützende Maßnahmen sollten eingeleitet werden.

Werden Erhöhungen der Leberwerte und/oder Leberfunktionsstörungen beobachtet, wird eine sofortige Untersuchung der Ursache empfohlen und eine Unterbrechung der Elafibranor-Behandlung sollte in Betracht gezogen werden. Wenn ein Anstieg der Kreatinphosphokinase (CPK) oder unerklärliche Anzeichen und Symptome einer Muskelschädigung beobachtet werden, wird eine sofortige Untersuchung der Ursache empfohlen und eine Unterbrechung der Behandlung mit Elafibranor sollte in Betracht gezogen werden.

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Behandlung mit Elafibranor (n = 108), die bei mehr als 10 % der Studienteilnehmer und mit einer höheren Inzidenz als in der Placebogruppe (n = 53; Unterschied >1 %) auftraten, waren Bauchschmerzen (11,1 % vs. 5,7 %), Durchfall (11,1 % vs. 9,4 %), Übelkeit (11,1 % vs. 5,7 %) und Erbrechen (11,1 % vs. 1,9 %). Es handelte sich um nicht schwerwiegende, leichte bis moderate Nebenwirkungen, die zu Beginn der Behandlung auftraten und in der Regel innerhalb weniger Tage bis Wochen ohne Dosisänderung oder unterstützende Maßnahmen abklangen.

Die häufigste Nebenwirkung, die zum Abbruch der Behandlung führte, war ein erhöhter CPK-Wert im Blut (3,7 %).

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder mit leichter (Child-Pugh A) oder moderater (Child-Pugh B) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Elafibranor wurde bei PBC-Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) wird nicht empfohlen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis mindestens 3 Wochen nach der letzten Dosis von Elafibranor eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter soll vor Beginn der Behandlung mit Elafibranor überprüft werden, ob eine Schwangerschaft vorliegt. Elafibranor ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Falls eine Patientin schwanger wird, muss die Behandlung mit Elafibranor abgebrochen werden. Elafibranor soll nicht während der Stillzeit angewendet werden, und bis mindestens 3 Wochen nach der letzten Dosis von Elafibranor soll nicht gestillt werden.

Auf der Grundlage von *in vitro*- und *in vivo*-Studien ist bei gleichzeitiger Einnahme von Elafibranor mit anderen Arzneimitteln keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung zu erwarten.