

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Elafibranor (Iqirvo[®])

Ipsen Pharma GmbH

Modul 3 A

*Behandlung der primär biliären Cholangitis (PBC) in
Verbindung mit Ursodeoxycholsäure (UDCA) bei Erwachse-
nen, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen, oder als
Monotherapie bei Patienten, die UDCA nicht vertragen*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 14.10.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	3
Verzeichnis mit eigenen Tabellen	4
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	22
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	24
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	26
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	27
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	28
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	34
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	34
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	36
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	38
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	40
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	43
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	44
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	45
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	46
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	47
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	47
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	52
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	53
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	53
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	57
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	58
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	58

3.5	Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	58
3.5.1	Referenzliste für Abschnitt 3.5	60

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	25
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	27
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	35
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	36
Tabelle 3-5: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	37
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	39
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	42
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	43
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	43
Tabelle 3-11: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	59

Verzeichnis mit eigenen Tabellen

	Seite
Tabelle 3-A: Diagnosekriterien der PBC.....	15
Tabelle 3-B: Klassifikationssysteme zur Beurteilung des Ansprechens auf eine UDCA- Behandlung.....	19
Tabelle 3-C: Geschätzte Prävalenz der PBC in Deutschland im Jahr 2024.....	23
Tabelle 3-D: Geschätzte Inzidenz der PBC in Deutschland im Jahr 2024.....	24
Tabelle 3-E: Übersicht zur Berechnung der Zielpopulation.....	26
Tabelle 3-F: Wichtige Risiken und fehlende Informationen.....	54
Tabelle 3-G: Maßnahmen zur Risikominimierung nach Sicherheitsbedenken.....	54
Tabelle 3-H: Maßnahmen nach der Zulassung	55

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Klinischer und symptomatischer Krankheitsverlauf bei PBC (übersetzt nach Selmi et al. 2011).	13
Abbildung 2: Aktualisierter PBC-Therapieleitpfad zur Sicherung einer PBC-Diagnose (eigene Darstellung nach Peck-Radosavljevic et al. 2023).	16

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABDA	Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V.
ALAT	Alanin-Aminotransferase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMA	Antimitochondriale Antikörper
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANA	Antinukleäre Antikörper
AP	Alkalische Phosphatase
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CPK	Kreatinphosphokinase (<i>creatine phosphokinase</i>)
dl	Deziliter
EASL	European Association for the Study of the Liver
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
gp210	Glykoprotein 210
GWAS	Genomweite Assoziationsstudien
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme – 10. Revision – German Modification
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
kg	Kilogramm

Abkürzung	Bedeutung
l	Liter
m	Meter
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
ml	Milliliter
Nr.	Nummer
OCA	Obeticholsäure (<i>obeticholic acid</i>)
PBC	Primär biliäre Cholangitis
PPAR	Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
sp100	Lösliches Kernkörperchenprotein 100
UDCA	Ursodeoxycholsäure (<i>ursodeoxycholic acid</i>)
ULN	Oberer Grenzwert (<i>upper limit of normal</i>)
z. B.	zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Elafibranor (Iqirvo®) ist zugelassen 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 (Ipsen Pharma GmbH 2024). Die Bedingungen zur Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines

seltenen Leidens, die in der Verordnung (EG) Nummer 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates der Europäischen Union (EU) hinterlegt sind, werden erfüllt (EMA 2024). Hierdurch ist Elafibranor als Medikament zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen (Europäische Kommission 2024). Demzufolge ist das Erbringen eines Nachweises für einen medizinischen Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbsatz Sozialgesetzbuch (SGB) V nicht erforderlich.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wird daher nicht bestimmt.

Im vorliegenden Dossier für Elafibranor wird das Ausmaß des Zusatznutzens auf Grundlage der pivotalen Studie ELATIVE bestimmt. Bei ELATIVE handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT, Randomized Controlled Trial) die Elafibranor mit Placebo vergleicht, bei der in beiden Studienarmen auch die Begleittherapie von Ursodeoxycholsäure (UDCA) eingesetzt werden konnte, wenn ein unzureichendes Ansprechen von UDCA vorlag. Im Falle einer Unverträglichkeit bei UDCA wurde im Behandlungsarm ausschließlich Elafibranor eingesetzt. Im Rahmen der ELATIVE wurden 52-Wochen Daten zur Mortalität, Morbidität und der Lebensqualität unter der Behandlung mit Elafibranor gesammelt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

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) (G-BA 2024). Aufgrund der Zulassung von Elafibranor als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens ist dies nicht mehr relevant und eine zweckmäßige Vergleichstherapie wird nicht bestimmt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in 3.1 beruhen auf der Fachinformation zu Elafibranor (Ipsen Pharma GmbH 2024), dem geltendem Zulassungsbeschluss (Europäische Kommission 2024) und der Niederschrift zum Beratungsgespräch (G-BA 2024).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Europäische Kommission 2024. *DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION zur Erteilung einer bedingten Zulassung gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates für das Humanarzneimittel für seltene Leiden "Iqirvo - Elafibranor". vom 19.09.2024.*
2. European Medicines Agency (EMA) 2024. *Orphan Maintenance Assessment Report: Iqirvo (Elafibranor) Treatment of primary biliary cholangitis. EU/3/19/2182.* Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/iqirvo-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf, abgerufen am: 23.09.2024.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs, 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2023-B-336. Data on file.*
4. Ipsen Pharma GmbH 2024. *Fachinformation Iqirvo 80 mg Filmtabletten (Stand: September 2024).* Verfügbar unter: https://fachinfo.de/pharmaceutical-company-data/2091/025012/1/102/025012_1_102.pdf, abgerufen am: 23.09.2024.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das

vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

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 (Levy et al. 2023; Strassburg et al. 2017).

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 (EMA 2023; Hirschfield et al. 2017; Jepsen et al. 2015; Strassburg et al. 2017; Trivella et al. 2023).

Für Europa wird die jährliche Inzidenz auf 1,86 pro 100.000 und die gepoolte Prävalenz auf 14,59 pro 100.000 geschätzt (Trivella et al. 2023). 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 (Strassburg et al. 2017). In einer aktuellen deutschen Publikation wird eine Prävalenz von 36,9/100.000 angegeben (Sebode et al. 2020). 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 (Tanaka 2021).

Symptomatik und klinischer Verlauf

Die Diagnosestellung erfolgt häufig auf Grund veränderter Leberwerte, wobei viele Patienten zu diesem Zeitpunkt noch keine Symptome aufweisen (Hirschfield et al. 2018; Peck-Radosavljevic et al. 2023). Dieses asymptomatische Stadium kann Jahrzehnte andauern (Hirschfield et al. 2017; Montano-Loza und Corpechot 2021). 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 (Selmi et al. 2011) (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 (Hirschfield et al. 2017; Lindor et al. 2022; Wiegand et al. 2024).

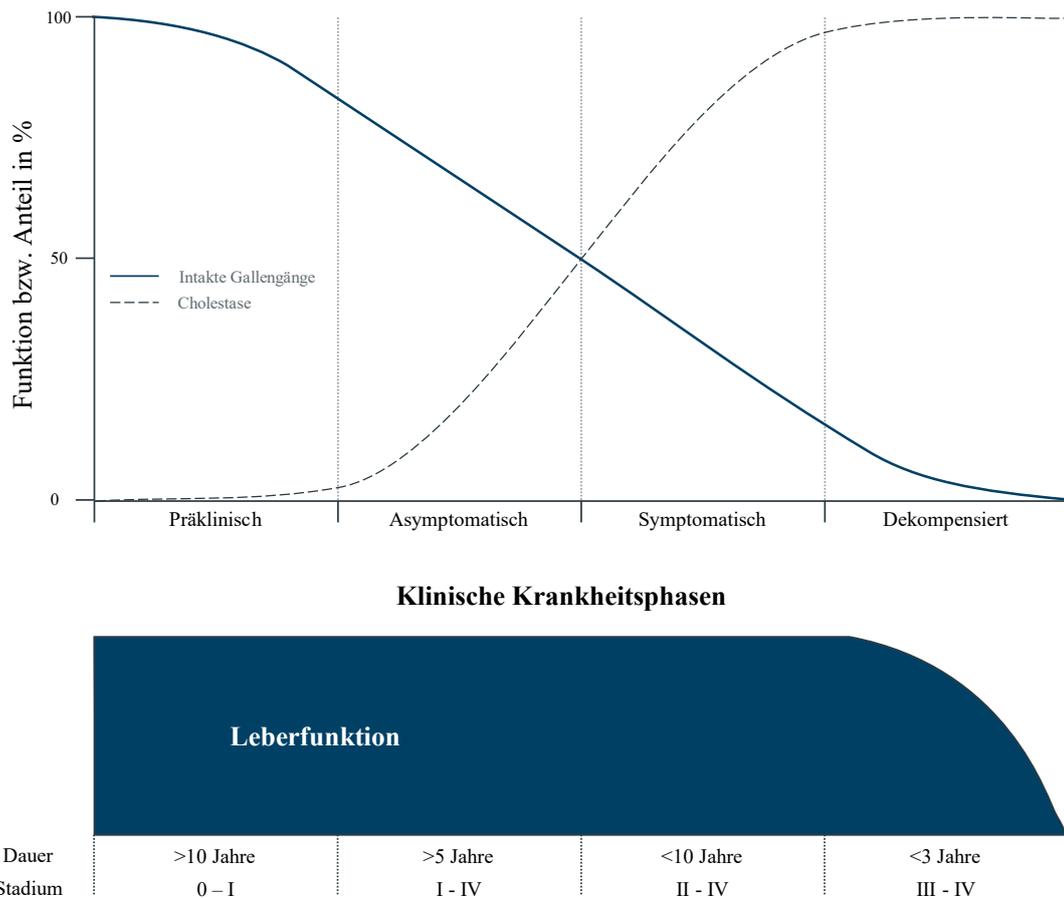


Abbildung 1: Klinischer und symptomatischer Krankheitsverlauf bei PBC (übersetzt nach Selmi et al. 2011).

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 (Hirschfield et al. 2017; Lleo et al. 2017).

Pruritus

Juckreiz/Pruritus tritt laut Leitlinien bei bis zu 70 % der Patienten mit PBC auf und führt ebenfalls zu einer deutlich verschlechterten Lebensqualität (Strassburg et al. 2017). PBC-bedingter Pruritus tritt meist an den Extremitäten auf, weshalb auch Kratzläsionen an Armen und Beinen zu den im Krankheitsverlauf häufig auftretenden Symptomen zählen (Peck-Radosavljevic et al. 2023).

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 (Lynch et al. 2022).

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 (Peck-Radosavljevic et al. 2023). 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 (Hirschfield et al. 2017; Lleo et al. 2017).

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 (Assis 2018; Harris et al. 2021; Mayo Clinic 2023; Trivedi et al. 2020). Bis zu 70 % der Patienten mit PBC weisen eine weitere Autoimmunerkrankung auf (Lleo et al. 2017).

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 (Younossi et al. 2019). 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 (Mulinacci et al. 2022).

Diagnostik

Eine frühzeitige Diagnose und Therapieeinleitung ist auf Grund des bereits beschriebenen Krankheitsverlaufs zur Verhinderung irreversibler hepatobiliärer Schäden essentiell (Strassburg et al. 2017). Die Diagnose von PBC wird meist in Abwesenheit von klinischen Symptomen, oft auf Grund auffällender Leberwerte getroffen. Typisch ist eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase (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 anti-mitochondrialen Antikörper (AMA) untersucht werden (Peck-Radosavljevic et al. 2023; Strassburg et al. 2017). 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 (Strassburg et al. 2017). Bei klinisch/histologischem Verdacht ohne AMA-Nachweis (< 5 % der Fälle) sollte auf PBC-spezifische antinukleäre Antikörper (ANA), anti-sp100 und anti-gp210, untersucht werden (Hirschfield et al. 2017; Peck-Radosavljevic et al. 2023; Strassburg et al. 2017).

Laut der deutschen Leitlinie zu Autoimmunen Lebererkrankungen, soll die PBC-Diagnose gestellt werden, wenn mindestens zwei der drei folgenden Kriterien erfüllt sind (Tabelle 3-A).

Tabelle 3-A: 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"> • Alkalische Phosphatase (AP) und/oder Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) erhöht • Eventuell Bilirubin erhöht
2. Nachweis von AMA beziehungsweise PBC-spezifischer ANA.	<ul style="list-style-type: none"> • AMA (auch: Anti-M2) positiv • PBC-spezifische ANA: ANA-sp100 oder ANA-gp210 positiv
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: Strassburg et al. 2017	

Die aktuellen österreichischen Leitlinien schlagen darauf basierend ein vereinfachtes Diagnoseschema vor (siehe Abbildung 2) (Peck-Radosavljevic et al. 2023).

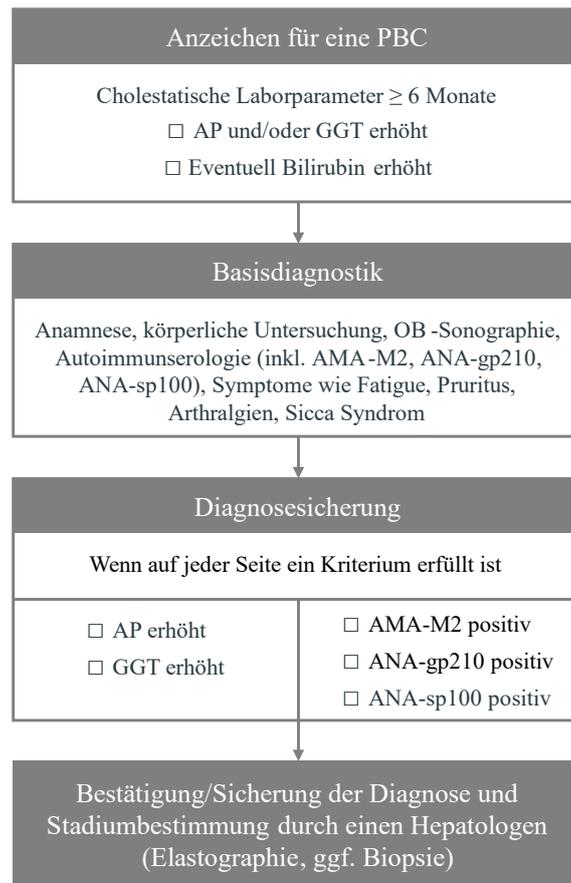


Abbildung 2: Aktualisierter PBC-Therapieleitpfad zur Sicherung einer PBC-Diagnose (eigene Darstellung nach Peck-Radosavljevic et al. 2023).

Bei unklarer Diagnosestellung oder schlechtem Ansprechen auf die Behandlung kann auch eine Leberbiopsie zur Diagnosesicherung in Frage kommen (Hirschfield et al. 2017; Peck-Radosavljevic et al. 2023; Strassburg et al. 2017). Bei der Erstdiagnose sollten typische Begleitsymptome wie Sicca-Symptomatik, Arthralgien und autonome Dysfunktion erfragt werden (Hirschfield et al. 2017; Strassburg et al. 2017).

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 (Hirschfield et al. 2017; Strassburg et al. 2017). 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.

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 (Hirschfield et al. 2021; Lammers et al. 2014). Bei fehlendem biochemischem Ansprechen des AP Wertes, also wenn durch eine Therapieoption kein in Tabelle 3-B definiertes Ansprechkriterium erreicht wird, schreitet die PBC fort (Lleo et al. 2020). 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. (Corpechot et al. 2024). Daten aus Metaanalysen bestätigen AP als zuverlässigen Marker für die Prognose, Mortalität und transplantationsfreies Überleben (Corpechot et al. 2008; Lammers et al. 2014). Die Höhe des Serum Bilirubins kann das Ausmaß der cholestatischen Schädigung und der Leberfunktion anzeigen (Hirschfield et al. 2021). Die Kombination der Analyse von AP mit Bilirubin oder GGT im Serum erhöht dabei den prognostischen Wert (Trivella et al. 2023). Dabei ist eine AP $< 1,67 \times$ oberer Grenzwert (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 (Samur et al. 2017). In einer globalen PBC-Studiengruppe konnte eine Korrelation zwischen einem erhöhten AP- und Bilirubin-Wert und der Mortalität durch die PBC gezeigt werden (Lammers et al. 2014). Entsprechend empfehlen auch die Leitlinien, Bilirubin und AP als Surrogatparameter für das Therapieansprechen und die Prognose zu verwenden (Hirschfield et al. 2017; Peck-Radosavljevic et al. 2023; Strassburg et al. 2017).

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 (Hirschfield et al. 2017).

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 (Quarneti et al. 2015; Strassburg et al. 2017).

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 (Hirschfield et al. 2017; Strassburg et al. 2017).

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 (Strassburg et al.

2017). Die Scherwellenelastographie zeigt eine gute Korrelation mit dem Stadium der Leberfibrose bei Patienten mit PBC (Corpechot et al. 2022; Strassburg et al. 2017). Erhöhte Lebersteifigkeit ist mit einem erhöhten Risiko für Leberdekomensation 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 (Corpechot et al. 2022; Hirschfield et al. 2017).

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 (Hirschfield et al. 2017; Peck-Radosavljevic et al. 2023; Strassburg et al. 2017). 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 (Hirschfield et al. 2017). Auch bei sehr jung erkrankten Patienten und Patienten, welche ein unzureichendes Therapieansprechen zeigen, wird eine Leberbiopsie von der deutschen Leitlinie empfohlen (Strassburg et al. 2017).

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 (Advanz Pharma 2024). Dabei stellt UDCA in einer Dosierung von 13 – 15 mg/kg/Tag die allgemein empfohlene Erstlinientherapie dar (Hirschfield et al. 2017; Peck-Radosavljevic et al. 2023). 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 (Steinmann und Schramm 2024; Strassburg et al. 2017). Bei Nicht- bzw. nicht ausreichendem Ansprechen nach 12 Monaten sollte die Therapie geändert werden (Hirschfield et al. 2017; Peck-Radosavljevic et al. 2023; Steinmann und Schramm 2024; Strassburg et al. 2017). 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 3-B gibt eine Übersicht über die üblichen Klassifikationssysteme für ein Ansprechen.

Tabelle 3-B: Klassifikationssysteme zur Beurteilung des Ansprechens auf eine UDCA-Behandlung

Klassifikationssystem	Beschreibung
Beurteilung unzureichenden Ansprechens nach 6-monatiger Behandlung mit UDCA	
Rochester	$AP \geq 2 \times ULN$ oder Mayo Score $\geq 4,5$
Ehim	Verringerung von GGT $\leq 70\%$ und GGT $\geq 1 \times ULN$
Beurteilung unzureichenden Ansprechens nach 12 – 24-monatiger Behandlung mit UDCA	
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 $< 1 \times ULN$
Toronto	AP $> 1,67 \times ULN$ nach 2 Jahren mit UDCA
Paris-II	Alle 3 der folgenden: AP $\geq 1,5 \times ULN$, ASAT $\geq 1,5 \times ULN$, Bilirubin > 1 mg/dl nach 1 Jahr mit UDCA
Vorhersage eines Nicht Ansprechens	
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: Hirschfield et al. 2017; Younossi et al. 2019	

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. Dazu gehören Immunsuppressiva wie Budesonid, ein Glukokortikoid und Pregnane-X-Rezeptor Agonist mit potentiell gallenprotektiven Eigenschaften aber unklarem Wirkeffekt bei UDCA-Nichtansprechen (Strassburg et al. 2017), sowie Fibrate. Letztere scheinen eine positive Wirkung auf Cholestaseparameter bei UDCA-Nichtansprechen zu haben. Mangels Zulassung ist ein positives Nutzen-Risikoverhältnis von Fibraten in dieser Indikation bislang nicht belegt. Darüber hinaus bestehen Gegenanzeigen bei der Anwendung von Bezafibrat und Fenofibrat bei Lebererkrankungen und Leberinsuffizienz einschließlich der PBC (Heumann Pharma GmbH & Co 2020; Ratiopharm 2020).

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 (Strassburg et al. 2017).

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 (Trivella et al. 2023).

Bei Pruritus wird die symptomatische Behandlung mit Cremes, einer Optimierung des Raumklimas, Cholestyramin, oder – off-label – mit Rifampicin, Naltrexon oder Sertralin empfohlen (Hirschfield et al. 2017; Strassburg et al. 2017).

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 (Hirschfield et al. 2017; Strassburg et al. 2017). Zudem sollte eine psychologische Unterstützung angeboten werden, beispielsweise zur Entwicklung von Copingstrategien (Hirschfield et al. 2017; Newton und Jones 2012).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Aktuelle Therapiesituation der Patienten mit PBC und therapeutischer Bedarf

Wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben sind die Therapieoptionen für Betroffene von PBC limitiert, derzeit sind nur zwei Wirkstoffe zur Behandlung der PBC zugelassen: UDCA in der Erstlinientherapie, zur symptomatischen Behandlung bei Patienten ohne dekompensierte Leberzirrhose, und OCA in der Zweitlinientherapie. OCA kann sowohl in Kombination mit UDCA bei nicht ausreichendem Ansprechen auf UDCA, als auch als Monotherapie bei UDCA-Unverträglichkeit gegeben werden (Advanz Pharma 2023; Dr. Falk Pharma GmbH 2018; Hirschfield et al. 2017; Strassburg et al. 2017).

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 (Corpechot et al. 2005; Harms et al. 2019; Poupon et al. 1997). In etwa 3 – 5 %

der Fälle kann auch eine Unverträglichkeit gegenüber UDCA bestehen (Invernizzi et al. 2017). 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 (Corpechot et al. 2024; Goet et al. 2021; Lammers et al. 2014; Trivedi et al. 2016).

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 (Corpechot et al. 2011)) unzureichend auf UDCA ansprechen, eine Zweitlinientherapie bekommen haben (Wiegand et al. 2024). 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 (Langenbacher et al. 2024). 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 (Meloni et al. 2024).

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

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Elafibranor

Als Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren (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 (Kowdley et al. 2024) genehmigte die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) am 19.09.2024 die Marktzulassung von Elafibranor für das vorliegende Anwendungsgebiet (Europäische Kommission 2024). 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 (Kowdley et al. 2024). 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 Patienten mit Elafibranor ein biochemisches Ansprechen erreichten, war dies im Vergleichsarm nur bei 4 % der Fall (Kowdley et al. 2024). 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 (Kowdley et al. 2024).

Da es sich bei der PBC um eine sehr langsam fortschreitende Erkrankung handelt, ist die Durchführung von RCT mit patientenrelevanten Endpunkten wie Mortalität oder Lebertransplantation und dem Ziel hierbei einen statistisch signifikanten Vorteil zu zeigen sehr erschwert

(Hirschfield et al. 2017). 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 U.S. Food and Drug Administration (FDA) sowie der europäischen Arzneimittelagentur anerkannt und entsprechend als klinisch relevante Endpunkte und zur Evaluation des Ansprechens empfohlen (Hirschfield et al. 2017; Peck-Radosavljevic et al. 2023; Strassburg et al. 2017).

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 OCA 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.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Zur Beschreibung der Epidemiologie der PBC in Deutschland werden Daten aus der wissenschaftlichen Literatur und Therapieleitlinien herangezogen.

Es liegen nur wenige Daten für die epidemiologischen Kennzahlen Prävalenz und Inzidenz für die PBC in Deutschland vor.

Prävalenz der PBC in Deutschland

Eine Datenanalyse von 8,1 Millionen Mitgliedern der Techniker Krankenkasse zur Prävalenz von autoimmunen Lebererkrankungen liefert einen Wert für die Prävalenz. Dabei wird die Prävalenz mit Hilfe der Analyse von ICD-Codes ermittelt. Die populationsbasierte Studie ermittelte für die Prävalenz der PBC im Jahr 2014 einen Wert von 36,9 pro 100.000 Einwohnern. Dabei wurde ein starker Anstieg der Prävalenz in den Jahren 2011 bis 2014 beobachtet, nämlich um 31 %. Der größte Anstieg konnte hierbei bei männlichen Patienten beobachtet

werden, wobei es sich hier um den weiterhin kleinsten Anteil handelt. Der Anteil männlicher Patienten liegt dabei bei etwa 10 %. Ein Teil des Anstiegs könnte durch eine verbesserte Kenntnis des Krankheitsbildes in Fachkreisen und deshalb vermehrte Diagnosestellung erklärt werden (Sebode et al. 2020). Bei der Interpretation der Angaben zur Prävalenz ist zu beachten, dass hier alle Patienten mit PBC unabhängig von der Therapielinie eingeschlossen sind. Bei der Zielpopulation von Elafibranor handelt es sich demgegenüber allerdings um einen Anteil der gesamten PBC-Patientenpopulation, die einen ungedeckten medizinischen Bedarf in der Zweitlinie vorweisen. Die Zielpopulation wird in Abschnitt 3.2.4 näher erläutert.

Die verfügbaren Informationen zu den epidemiologischen Eckzahlen weisen oft große Spannen auf. So wird die Prävalenz in der deutschen S2k-Leitlinie mit einem Wert von 1,91 bis 40,2 pro 100.000 angegeben (Strassburg et al. 2017). Eine Meta-Analyse basierend auf europäischen Studien errechnete einen Prävalenzwert von 22,27 basierend auf einer Spanne von 10 – 58 pro 100.000, wobei die zugrundeliegenden Studien eine relevante Heterogenität aufwiesen (Gazda et al. 2021). Eine Studie aus den Niederlanden errechnet für das Jahr 2018 eine Prävalenz von 21,53 pro 100.000 Personen (Veer et al. 2024).

Für die Berechnung der Prävalenz wird eine Spanne von 36,9 (Sebode et al. 2020) bis 40,2 (Obergrenze aus der deutschen S2k-Leitlinie (Strassburg et al. 2017)) herangezogen. Die Berechnung geht davon aus, dass die Prävalenz pro 100.000 Einwohner auch im Jahr 2024 den genannten Werten entspricht. Es ergibt sich eine geschätzte Fallzahl (Prävalenz) von 30.791 bis 33.545 im Jahr 2024 (siehe Tabelle 3-C).

Tabelle 3-C: Geschätzte Prävalenz der PBC in Deutschland im Jahr 2024

Parameter	Geschätzte Untergrenze	Geschätzte Obergrenze
Jahr	2024	
Bevölkerung (Stand: 31.12.2023)	83.445.000 [1]	
Prävalenz [1/100.000]	36,9 [2]	40,2 [3]
Absolute Fallzahl Prävalenz	30.791	33.545
[1]: Destatis 2024, [2]: Sebode et al. 2020, [3]: Strassburg et al. 2017		
Quellen: Destatis 2024; Sebode et al. 2020; Strassburg et al. 2017		

Inzidenz in Deutschland

Spezifische Angaben zur Inzidenz der PBC in Deutschland liegen nicht vor. In der europäischen Leitlinie (Hirschfield et al. 2017) gibt eine Schätzung von 0,3 bis 5,8 pro 100.000 Neuerkrankungen pro Jahr an. Eine Meta-Analyse basierend auf europäischen Studien errechnete einen Inzidenzwert von 1,87 basierend auf einer Spanne von 0,78 – 5,23 pro 100.000, wobei die zugrundeliegenden Studien eine relevante Heterogenität aufwiesen (Gazda et al. 2021). Eine Studie aus den Niederlanden errechnete für das Jahr 2018 eine Inzidenz von 1,74 pro 100.000 (Veer et al. 2024).

Legt man der Berechnung der Inzidenz die Angabe in der europäischen Leitlinie (0,3 – 5,8 pro 100.000 (Hirschfield et al. 2017)) zugrunde, ergibt sich die geschätzte Zahl der Neuerkrankungen (Inzidenz) von 250 bis 4.840 im Jahr 2024 (siehe Tabelle 3-D).

Tabelle 3-D: Geschätzte Inzidenz der PBC in Deutschland im Jahr 2024

Parameter	Geschätzte Untergrenze	Geschätzte Obergrenze
Jahr	2024	
Bevölkerung (Stand: 31.12.2023)	83.445.000 [1]	
Inzidenz [1/100.000]	0,3 [2]	5,8 [2]
Absolute Fallzahlen Inzidenz	250	4.840
[1]: Destatis 2024, [2]: Hirschfield et al. 2021, [3]: Quellen: Destatis 2024; Hirschfield et al. 2021		

Der größte Teil der Patienten mit PBC sind Frauen. In den frühen 2000er Jahren wurde ein Frauenanteil von 9 : 1 angenommen (Talwalkar und Lindor 2003). Auch in der geltenden S2-Leitlinie wird von einem Frauenanteil von 90 % ausgegangen (Strassburg et al. 2017).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

In der Literatur wird von einer steigenden Inzidenz und Prävalenz der PBC berichtet. Basierend auf einer Meta-Analyse scheint sich in Europa die Prävalenz seit 2010 stabilisiert zu haben (Lv et al. 2021). Basierend auf dieser Datenlage und der großen Streuung der berichteten Inzidenzen in den verschiedenen Publikationen (Gazda et al. 2021; Hirschfield et al. 2018; Lv et al. 2021; Strassburg et al. 2017) wird angenommen, dass die Zielpopulation in den nächsten 5 Jahren relativ konstant bleibt.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Elafibranor für die Behandlung der PBC in Verbindung mit Ursodeoxycholsäure (UDCA) bei Erwachsenen, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen, oder als Monotherapie bei Patienten, die UDCA nicht vertragen	6.897 – 14.760	6.072 – 12.995
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PBC: Primär biliäre Cholangitis; UDCA: Ursodeoxycholsäure		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Elafibranor wird angewandt zur Behandlung der PBC in Verbindung mit UDCA bei Erwachsenen, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen, oder als Monotherapie bei Patienten, die UDCA nicht vertragen (Ipsen Pharma GmbH 2024). Die in Tabelle 3-1 dargestellte Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wird auf Basis der für das Jahr 2024 geschätzten Zahl der prävalenten PBC-Patienten hergeleitet (siehe Tabelle 3-E).

Berechnung der Größe der Zielpopulation

1. Gesamtanzahl der Patienten mit PBC in Deutschland

Die Prävalenz der PBC in Deutschland wird als Berechnungsgrundlage der Zielpopulation verwendet. Es wird eine geschätzte Prävalenz von 30.791 bis 33.545 für die Berechnung verwendet (siehe Tabelle 3-C).

2. Herleitung der Zahl der Patienten mit PBC, die mit UDCA behandelt werden

Alle Leitlinien empfehlen die Behandlung mit UDCA als Erstlinientherapie (Hirschfield et al. 2017; Peck-Radosavljevic et al. 2023; Strassburg et al. 2017). Basierend auf der Literatur erhalten etwa 80 % der Patienten mit PBC eine Therapie mit UDCA (Peck-Radosavljevic et al. 2023). Die verbleibenden 20 % der Patienten erhalten keine Therapie mit UDCA, wobei die

Gründe (Unverträglichkeit, fehlende oder nicht leitliniengerechte Behandlung) unklar sind. In die Berechnung der Zielpopulation gehen nur die 80 % der Patienten mit PBC ein, die eine Vortherapie mit UDCA erhalten haben bzw. aktuell eine UDCA-Behandlung erhalten. Dies ergibt eine Anzahl von 24.633 bis 26.836 Patienten.

3. Anteil und Anzahl der Patienten, die nicht ausreichend auf eine UDCA-Therapie ansprechen oder UDCA nicht vertragen

Im dritten Schritt wird der Anteil der Patienten abgezogen, welcher kein ausreichendes oder kein Ansprechen auf eine UDCA-Behandlung zeigt. Basierend auf der Literatur sprechen zwischen 25 % und 50 % der Patienten nicht ausreichend auf die Behandlung mit UDCA an (Hirschfield et al. 2017). Weitere 3 % bis 5 % der Patienten, die eine UDCA-Behandlung erhalten, entwickeln eine Intoleranz gegen den Wirkstoff (Invernizzi et al. 2017). Dies entspricht einem Anteil von insgesamt 28 % – 55 %. Damit ergibt sich eine Anzahl von 6.897 bis 14.760 Patienten.

4. GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der Anteil der Bevölkerung, der in der GKV versichert ist, beträgt nach einer Veröffentlichung des GKV-Spitzenverbands 88,04 % (GKV-Spitzenverband 2024). Damit ergibt sich eine Zahl von 6.072 bis 12.995 Patienten in der GKV.

Tabelle 3-E: Übersicht zur Berechnung der Zielpopulation

Berechnungsschritt	Anteil	Untergrenze	Obergrenze
[1.] Gesamtanzahl der Patienten mit PBC in Deutschland	100 %	30.971	33.545
[2.] Anteil und Anzahl der Patienten die mit UDCA behandelt werden	80 % von [1.]	24.633	26.836
[3.] Anteil und Anzahl der Patienten mit nicht ausreichendem Ansprechen auf eine UDCA-Therapie oder einer UDCA-Unverträglichkeit	28 % bis 55 % von [2.]	6.897	14.760
[4.] Anteil der Patienten in der GKV	88,04 % von [3.]	6.072	12.995
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PBC: Primär biliäre Cholangitis; UDCA: Ursodeoxycholsäure			

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit

unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Elafibranor (in Kombination mit UDCA oder als Monotherapie)	Behandlung der PBC in Verbindung mit UDCA bei Erwachsenen, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen oder als Monotherapie bei Patienten, die UDCA nicht vertragen	Beträchtlich	6.072 – 12.995
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PBC: Primär biliäre Cholangitis; UDCA: Ursodeoxycholsäure			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, ergibt sich aus der Berechnung der Zielpopulation, diese wird in Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4 dargestellt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Basis der in Modul 4A dargestellten Daten als beträchtlich eingestuft.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen

berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation wurde eine orientierende Literaturrecherche im Februar und März 2024 durchgeführt. Diese fand in der Literaturdatenbank MEDLINE über Pubmed und als Freihandsuche im Internet auf relevanten Homepages (zum Beispiel beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) oder dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)) statt.

Zur Beschreibung der Therapieoptionen wurde im Januar bis März 2024 eine orientierende Recherche in den internetbasierten Leitliniendatenbanken, den Internetseiten medizinischer Fachgesellschaften und als Freihandsuche unter Nutzung deutscher bzw. englischer Suchbegriffe durchgeführt, um den allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse zu ermitteln. Die Recherche in den internetbasierten Leitliniendatenbanken richtete sich nach den Eingabemöglichkeiten der unterschiedlichen Leitlinienanbieter und Internetseiten.

Zur Beschreibung des therapeutischen Bedarfs wurde eine orientierende Literaturrecherche in der Datenbank MEDLINE über Pubmed im Februar und März 2024 durchgeführt. Ergänzend fand eine Recherche im Internet auf relevanten Homepages, zum Beispiel beim G-BA und IQWiG, statt.

Die genannten Recherchen wurden im August 2024 aktualisiert.

Zur Identifikation epidemiologischer Daten wurde zuletzt im August 2024 eine orientierende Recherche im Internet durchgeführt.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Advanz Pharma 2023. *Fachinformation: Ocaliva® 5 mg/10 mg Filmtabletten (Stand: Dezember 2023)*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021472>, abgerufen am: 06.09.2024.
2. Advanz Pharma 2024. *ADVANZ PHARMA secures temporary suspension of the European Commission decision on the OCALIVA® conditional marketing authorisation in Europe*. Verfügbar unter: <https://www.advanzpharma.com/news/2024/advanz-pharma-secures->

temporary-suspension-of-the-european-commission-decision-on-the-ocaliva-conditional-marketing-authorisation-in-europe, abgerufen am: 06.09.2024.

3. Assis D. N. 2018. *Chronic Complications of Cholestasis: Evaluation and Management*. Clinics in liver disease 22 (3), S. 533–544.
4. Corpechot C., Abenavoli L., Rabahi N., Chrétien Y., Andréani T., Johanet C., Chazouillères O. und Poupon, Raoul 2008. *Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis*. Hepatology (Baltimore, Md.) 48 (3), S. 871–877.
5. Corpechot C., Carrat F., Bahr A., Chrétien Y., Poupon R.-E. und Poupon, Raoul 2005. *The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis*. Gastroenterology 128 (2), S. 297–303.
6. Corpechot C., Carrat F., Gaouar F., Chau F., Hirschfield G., Gulamhusein A., Montano-Loza A. J., Lytvyak E., Schramm C., Pares A., Olivas I., Eaton J. E., Osman K. T., Dalekos G., Gatselis N., Nevens F., Cazzagon N., Zago A., Russo F. P., Abbas N., Trivedi P., Thorburn D., Saffioti F., Barkai L., Roccarina D., Calvaruso V., Fichera A., Delamarre A., Medina-Morales E., Bonder A., Patwardhan V., Rigamonti C., Carbone M., Invernizzi P., Cristoferi L., van der Meer A., Veer R. de, Zigmond E., Yehezkel E., Kremer A. E., Deibel A., Dumortier J., Bruns T., Große K., Pageaux G.-P., Wetten A., Dyson J., Jones D., Chazouillères O., Hansen B. und Lédinghen, Victor de 2022. *Liver stiffness measurement by vibration-controlled transient elastography improves outcome prediction in primary biliary cholangitis*. Journal of hepatology 77 (6), S. 1545–1553.
7. Corpechot C., Chazouillères O. und Poupon, Raoul 2011. *Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome*. Journal of hepatology 55 (6), S. 1361–1367.
8. Corpechot C., Lemoine S., Soret P.-A., Hansen B., Hirschfield G., Gulamhusein A., Montano-Loza A. J., Lytvyak E., Pares A., Olivas I., Eaton J. E., Osman K. T., Schramm C., Sebode M., Lohse A. W., Dalekos G., Gatselis N., Nevens F., Cazzagon N., Zago A., Russo F. P., Floreani A., Abbas N., Trivedi P., Thorburn D., Saffioti F., Barkai L., Roccarina D., Calvaruso V., Fichera A., Delamarre A., Sobenko N., Villamil A. M., Medina-Morales E., Bonder A., Patwardhan V., Rigamonti C., Carbone M., Invernizzi P., Cristoferi L., van der Meer A., Veer R. de, Zigmond E., Yehezkel E., Kremer A. E., Deibel A., Bruns T., Große K., Wetten A., Dyson J. K., Jones D., Dumortier J., Pageaux G.-P., Lédinghen V. de, Chazouillères O. und Carrat, Fabrice 2024. *Adequate versus deep response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cholangitis: To what extent and under what conditions is normal alkaline phosphatase level associated with complication-free survival gain?* Hepatology (Baltimore, Md.) 79 (1), S. 39–48.
9. Dr. Falk Pharma GmbH 2018. *Fachinformation: Ursofalk® 500mg Kapseln (Stand: September 2018)*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/009788>, abgerufen am: 06.09.2024.
10. Europäische Kommission 2024. *DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION zur Erteilung einer bedingten Zulassung gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates für das Humanarzneimittel für seltene Leiden "Iqirvo - Elafibranor"*. vom 19.09.2024.

11. European Medicines Agency (EMA) 2023. *Reflection paper on regulatory requirements for the development of medicinal products for primary biliary cholangitis (PBC) and primary sclerosing cholangitis (PSC)*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-regulatory-requirements-development-medicinal-products-primary-biliary-cholangitis-pbc-primary-sclerosing-cholangitis-psc_en.pdf, abgerufen am: 17.04.2024.
12. Gazda J., Drazilova S., Janicko M., Jarcuska P. und Turco, Laura 2021. *The Epidemiology of Primary Biliary Cholangitis in European Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology 2021 (9151525), S. 1–11.
13. GKV-Spitzenverband 2024. *Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung: zuletzt aktualisiert: Juni 2024*. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2024_q1/20240627_GKV_Kennzahlen_Booklet_Q1-2024_300dpi_barrierefrei.pdf, abgerufen am: 02.08.2024.
14. Goet J. C., Murillo Perez C. F., Harms M. H., Floreani A., Cazzagon N., Bruns T., Prechter F., Dalekos G. N., Verhelst X., Gatselis N. K., Lindor K. D., Lammers W. J., Gulamhusein A., Reig A., Carbone M., Nevens F., Hirschfield G. M., van der Meer, Adriaan J, van Buuren H. R., Hansen B. E. und Parés, Albert 2021. *A Comparison of Prognostic Scores (Mayo, UK-PBC, and GLOBE) in Primary Biliary Cholangitis*. The American journal of gastroenterology 116 (7), S. 1514–1522.
15. Harms M. H., van Buuren H. R., Corpechot C., Thorburn D., Janssen H. L., Lindor K. D., Hirschfield G. M., Parés A., Floreani A., Mayo M. J., Invernizzi P., Battezzati P. M., Nevens F., Ponsioen C. Y., Mason A. L., Kowdley K. V., Lammers W. J., Hansen B. E. und van der Meer, Adriaan J. 2019. *Ursodeoxycholic acid therapy and liver transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis*. Journal of hepatology 71 (2), S. 357–365.
16. Harris J., Cao S., Hile G. und Eshaq, Milad 2021. *Diffuse xanthomas in a patient with primary biliary cholangitis and lipoprotein X*. JAAD case reports 7 (k. A.), S. 30–32.
17. Heumann Pharma GmbH & Co 2020. *Fachinformation. Fenofibrat Heumann 160 mg Filmtabletten (Stand: Juni 2020)*. Verfügbar unter: https://www.heumann.de/fileadmin/user_upload/produkte/infos/Fachinformation-Fenofibrat-Heumann-160-mg-Filmtabletten.pdf, abgerufen am: 19.04.2024.
18. Hirschfield G. M., Beuers U., Corpechot C., Invernizzi P., Jones D., Marzioni M. und Schramm, Christoph 2017. *EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis*. Journal of hepatology 67 (1), S. 145–172.
19. Hirschfield G. M., Chazouillères O., Cortez-Pinto H., Macedo G., Lédinghen V. de, Adekunle F. und Carbone, Marco 2021. *A consensus integrated care pathway for patients with primary biliary cholangitis: a guideline-based approach to clinical care of patients*. Expert review of gastroenterology & hepatology 15 (8), S. 929–939.
20. Hirschfield G. M., Dyson J. K., Alexander G. J. M., Chapman M. H., Collier J., Hübscher S., Patanwala I., Pereira S. P., Thain C., Thorburn D., Tiniakos D., Walmsley M., Webster G. und Jones, David E. J. 2018. *The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines*. Gut 67 (9), S. 1568–1594.

21. Invernizzi P., Floreani A., Carbone M., Marzioni M., Craxi A., Muratori L., Vespasiani Gentilucci U., Gardini I., Gasbarrini A., Kruger P., Mennini F. S., Ronco V., Lanati E., Canonico P. L. und Alvaro, Domenico 2017. *Primary Biliary Cholangitis: advances in management and treatment of the disease*. Digestive and Liver Disease 49 (8), S. 841–846.
22. Ipsen Pharma GmbH 2024. *Fachinformation Iqirvo 80 mg Filmtabletten (Stand: September 2024)*. Verfügbar unter: https://fachinfo.de/pharmaceutical-company-data/2091/025012/1/102/025012_1_102.pdf, abgerufen am: 23.09.2024.
23. Jepsen P., Grønbaek L. und Vilstrup, Hendrik 2015. *Worldwide Incidence of Autoimmune Liver Disease*. Digestive Diseases 33 (Suppl 2), S. 2–12.
24. Kowdley K. V., Bowlus C. L., Levy C., Akarca U. S., Alvares-da-Silva M. R., Andreone P., Arrese M., Corpechot C., Francque S. M., Heneghan M. A., Invernizzi P., Jones D., Kruger F. C., Lawitz E., Mayo M. J., Shiffman M. L., Swain M. G., Valera J. M., Vargas V., Vierling J. M., Villamil A., Addy C., Dietrich J., Germain J.-M., Mazain S., Rafailovic D., Taddé B., Miller B., Shu J., Zein C. O. und Schattenberg, Jörn M. 2024. *Efficacy and Safety of Elafibranor in Primary Biliary Cholangitis*. The New England journal of medicine 390 (9), S. 795–805.
25. Lammers W. J., van Buuren H. R., Hirschfield G. M., Janssen H. L., Invernizzi P., Mason A. L., Ponsioen C. Y., Floreani A., Corpechot C., Mayo M. J., Battezzati P. M., Parés A., Nevens F., Burroughs A. K., Kowdley K. V., Trivedi P. J., Kumagi T., Cheung A., Lleo A., Imam M. H., Boonstra K., Cazzagon N., Franceschet I., Poupon R., Caballeria L., Pieri G., Kanwar P. S., Lindor K. D. und Hansen, Bettina E. 2014. *Levels of Alkaline Phosphatase and Bilirubin Are Surrogate End Points of Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis: An International Follow-up Study*. Gastroenterology 147 (6), S. 1338-1349.e5.
26. Langenbacher D., Kautz A., Trautwein C., Schwenke C., Sankawa Y. und Kremer A. E. 2024. *Patient-reported insights on current care practices for primary biliary cholangitis, quality of life and self-management: results of the German PBC online survey*. Poster.
27. Levy C., Manns M. und Hirschfield, Gideon 2023. *New Treatment Paradigms in Primary Biliary Cholangitis*. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association 21 (8), S. 2076–2087.
28. Lindor K. D., Bowlus C. L., Boyer J., Levy C. und Mayo, Marlyn 2022. *Primary biliary cholangitis: 2021 practice guidance update from the American Association for the Study of Liver Diseases*. Hepatology (Baltimore, Md.) 75 (4), S. 1012–1013.
29. Lleo A., Marzorati S., Anaya J.-M. und Gershwin, M. Eric 2017. *Primary biliary cholangitis: a comprehensive overview*. Hepatology international 11 (6), S. 485–499.
30. Lleo A., Wang G.-Q., Gershwin M. E. und Hirschfield, Gideon M. 2020. *Primary biliary cholangitis*. Lancet (London, England) 396 (10266), S. 1915–1926.
31. Lv T., Chen S., Li M., Zhang D., Kong Y. und Jia, Jidong 2021. *Regional variation and temporal trend of primary biliary cholangitis epidemiology: A systematic review and meta-analysis*. Journal of gastroenterology and hepatology 36 (6), S. 1423–1434.
32. Lynch E. N., Campani C., Innocenti T., Dragoni G., Biagini M. R., Forte P. und Galli, Andrea 2022. *Understanding fatigue in primary biliary cholangitis: From*

- pathophysiology to treatment perspectives*. World journal of hepatology 14 (6), S. 1111–1119.
33. Mayo Clinic 2023. *Primary biliary cholangitis*. Verfügbar unter: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/primary-biliary-cholangitis/symptoms-causes/syc-20376874>, abgerufen am: 17.01.2024.
34. Meloni S., Zein C., Smither A. et al. 2024. *Real-world study of reasons for non-utilization of second-line treatment in patients with primary biliary cholangitis*. Poster.
35. Montano-Loza A. J. und Corpechot, Christophe 2021. *Definition and Management of Patients With Primary Biliary Cholangitis and an Incomplete Response to Therapy*. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association 19 (11), S. 2241-2251.e1.
36. Mulinacci G., Palermo A., Gerussi A., Asselta R., Gershwin M. E. und Invernizzi, Pietro 2022. *New insights on the role of human leukocyte antigen complex in primary biliary cholangitis*. Frontiers in immunology 13 (975115), S. 1–16.
37. Newton J. L. und Jones, David E. J. 2012. *Managing systemic symptoms in chronic liver disease*. Journal of hepatology 56 (Suppl 1), S. S46-55.
38. Peck-Radosavljevic M., Aigner E., Ferlitsch A., Graziadei I., Gschwantler M., Halilbasic E., Hametner-Schreil S., Putz-Bankuti C. und Reiberger, Thomas 2023. *Diagnostik- und Therapieleitfaden 2023 für PBC in Österreich*. Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen 21 (1), S. 21–25.
39. Poupon R. E., Lindor K. D., Cauch-Dudek K., Dickson E. R., Poupon R. und Heathcote, E. J. 1997. *Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis*. Gastroenterology 113 (3), S. 884–890.
40. Quarneri C., Muratori P., Lalanne C., Fabbri A., Menichella R., Granito A., Masi C., Lenzi M., Cassani F., Pappas G. und Muratori, Luigi 2015. *Fatigue and pruritus at onset identify a more aggressive subset of primary biliary cirrhosis*. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver 35 (2), S. 636–641.
41. Ratiopharm 2020. *Fachinformation. Bezafibrat-ratiopharm 400 mg Retardtabletten (Stand Juni 2020)*. Verfügbar unter: <https://www.ratiopharm.de/assets/products/de/label/Bezafibrat-ratiopharm%20400%20mg%20-%203.pdf?pzn=3627863><https://www.ratiopharm.de/assets/products/de/label/Bezafibrat-ratiopharm%20400%20mg%20-%203.pdf?pzn=3627863>, abgerufen am: 19.04.2024.
42. Samur S., Klebanoff M., Banken R., Pratt D. S., Chapman R., Ollendorf D. A., Loos A. M., Corey K., Hur C. und Chhatwal, Jagpreet 2017. *Long-term clinical impact and cost-effectiveness of obeticholic acid for the treatment of primary biliary cholangitis*. Hepatology (Baltimore, Md.) 65 (3), S. 920–928.
43. Sebode M., Kloppenburg A., Aigner A., Lohse A. W., Schramm C. und Linder, Roland 2020. *Populationsbasierte Analyse von autoimmuner Hepatitis und primär biliärer Cholangitis in Deutschland: ansteigende Prävalenzen basierend auf ICD Codes, aber Defizite bei der medikamentösen Therapie*. Zeitschrift für Gastroenterologie 58 (5), S. 431–438.
44. Selmi C., Bowlus C. L., Gershwin M. E. und Coppel, Ross L. 2011. *Primary biliary cirrhosis*. Lancet (London, England) 377 (9777), S. 1600–1609.

45. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2024. *Bevölkerungsstand: Umstellung der Bevölkerungszahlen auf die Ergebnisse des Zensus 2022. Schätzung der Bevölkerungszahl 2023 auf Basis des Zensus 2022*. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Methoden/Erlaeterungen/umstellung-bevoelkerungszahlen-zensus-2022.html?nn=208632>, abgerufen am: 02.08.2024.
46. Steinmann S. und Schramm, Christoph 2024. *Primär biliäre Cholangitis – Response-Kriterien der Erstlinientherapie und Perspektiven der Zweitlinientherapie*. Innere Medizin (Heidelberg, Germany) 65 (4), S. 340–346.
47. Strassburg C. P., Beckebaum S., Geier A., Gotthardt D., Klein R., Melter M., Schott E. und Spengler, U. 2017. *S2k Leitlinie Autoimmune Lebererkrankungen*. Zeitschrift für Gastroenterologie 55 (11), S. 1135–1226.
48. Talwalkar J. A. und Lindor, Keith D. 2003. *Primary biliary cirrhosis*. The Lancet 362 (9377), S. 53–61.
49. Tanaka A. 2021. *Current understanding of primary biliary cholangitis*. Clinical and molecular hepatology 27 (1), S. 1–21.
50. Trivedi H. D., Danford C. J., Goyes D. und Bonder, Alan 2020. *Osteoporosis in Primary Biliary Cholangitis: Prevalence, Impact and Management Challenges*. Clinical and Experimental Gastroenterology 13 (k. A.), S. 17–24.
51. Trivedi P. J., Lammers W. J., van Buuren H. R., Parés A., Floreani A., Janssen H. L. A., Invernizzi P., Battezzati P. M., Ponsioen C. Y., Corpechot C., Poupon R., Mayo M. J., Burroughs A. K., Nevens F., Mason A. L., Kowdley K. V., Lleo A., Caballeria L., Lindor K. D., Hansen B. E. und Hirschfield, Gideon M. 2016. *Stratification of hepatocellular carcinoma risk in primary biliary cirrhosis: a multicentre international study*. Gut 65 (2), S. 321–329.
52. Trivella J., John B. V. und Levy, Cynthia 2023. *Primary biliary cholangitis: Epidemiology, prognosis, and treatment*. Hepatology Communications 7 (6), S. 1–18.
53. Veer R. C. de, van Hooff M. C., Werner E., Beuers U., Drenth J. P., Cuperus F. J., van Hoek B., Veldt B. J., Klemm-Kropp M., van Meer S., Verdonk R. C., Flink H. J., Vrolijk J. M., Gevers T. J., Ponsioen C. Y., Borg M. J. ter, Soufidi K., Boersma F., Jonge H. J. de, Wolfhagen F. H., Baak L. C., Onderwater S. L., van Bergeijk J. D., van Putten P. G., Bruin G. J. de, Adang R. P., Aparicio-Pages M. N., Boer W. de, Borg F. ter, van Soest H., Janssen H. L., Hansen B. E., Erler N. S., van der Meer A. J., Abraham S., Aktas H., Alderlieste Y. A., Baven-Pronk M. A., van der Beek A., Bekkering F. C., Beukema M., Boonstra K., Borg P. C. ter, Bus P. J., Cahen D. L., Cazemier M., van Dam L. J., Denters M. J., Epping L. S., Friederich P. W., van Gerven N. F., van den Hazel S. J., van Hooff M. C., Hotho D. M., Jurgens M. C., van Kemenade J., Kerbert-Dreteler M. J., Konings I. C., Kort S. de, Kuiper E. M., Kuyvenhoven J. P., Oterdoom L. H., van Rooij J. E., Roomer R., Schmidt-Böhmer J., Schmittgens S., Schreuder T. C., Nicolaas J. S., van Stiphout S. H., Thio H. H., Tielemans M. M., Vandebosch S., Marleen de Vree J., Vries E. de, Vrieze A., van der Waaij L. A. und Wit, Ulrike de 2024. *Incidence and prevalence of primary biliary cholangitis in the Netherlands – A nationwide cohort study*. JHEP Reports 6 (8), S. 101132.

54. Wiegand J., Franke A., Müller T., Stein K., Bantel H., Günther R., Denk G., Reuken P. A., Schattenberg J. M., Naumann U., Böttler T., Weber A., Zeuzem S., Hinz M., Greinert R., Berg C., Wissniowski T. T., Simon K.-G., Trebicka J., Behrens R., Grümmer H., Hofmann W. P., Dikopoulos N., Sarrazin C., Roeb E., Kremer A. E., Muche M., Ringelhan M., Teufel A., Michl P., Keitel V., Marquardt J. U., Kautz A., Tacke F., Piotrowski K., Köppe-Bauernfeind N., Trautwein C. und Berg, Thomas 2024. *Sub-optimal therapy of patients with primary biliary cholangitis (PBC) in the real-life setting of the German PBC cohort*. Z Gastroenterol Online ahead of print (k.A.), S. 1–12.
55. Younossi Z. M., Bernstein D., Shiffman M. L., Kwo P., Kim W. R., Kowdley K. V. und Jacobson, Ira M. 2019. *Diagnosis and Management of Primary Biliary Cholangitis*. The American journal of gastroenterology 114 (1), S. 48–63.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine

Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Elafibranor	Behandlung der PBC in Verbindung mit UDCA bei Erwachsenen, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen, oder als Monotherapie bei Patienten, die UDCA nicht vertragen	oral, kontinuierlich	365	1
In Kombination mit UDCA bei Patienten, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen				
Ursodeoxycholsäure	Zur symptomatischen Behandlung der PBC bei Patienten ohne dekompensierte Leberzirrhose.	oral, kontinuierlich	365	1
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				
PBC: Primär biliäre Cholangitis; UDCA: Ursodeoxycholsäure Quellen: Dr. Falk Pharma GmbH 2018; Ipsen Pharma GmbH 2024				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-3 sind der Fachinformation von Elafibranor mit Stand September 2024 (Ipsen Pharma GmbH 2024) und den Fachinformationen des Kombinationspartners UDCA (Dr. Falk Pharma GmbH 2018) entnommen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-3). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Elafibranor	Behandlung der PBC in Verbindung mit UDCA bei Erwachsenen, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen, oder als Monotherapie bei Patienten, die UDCA nicht vertragen	oral, kontinuierlich	365
In Kombination mit UDCA bei Patienten, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen			
Ursodeoxycholsäure	Zur symptomatischen PBC bei Patienten ohne dekompensierte Leberzirrhose.	oral, kontinuierlich	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			
PBC: Primär biliäre Cholangitis; UDCA: Ursodeoxycholsäure Quellen: Dr. Falk Pharma GmbH 2018; Ipsen Pharma GmbH 2024			

Jeder Patient soll gemäß der Fachinformation kontinuierlich mit Elafibranor behandelt werden (Ipsen Pharma GmbH 2024). Auch die Behandlung mit UDCA erfolgt kontinuierlich (Dr. Falk Pharma GmbH 2018). Daraus ergibt sich eine Behandlungsdauer von 365 Tagen pro Jahr.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den

Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Elafibranor	Behandlung der PBC in Verbindung mit UDCA bei Erwachsenen, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen, oder als Monotherapie bei Patienten, die UDCA nicht vertragen	365	80 mg	80 mg × 365 Tage = 29.200 mg
In Kombination mit UDCA bei Patienten, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen				
Ursodeoxycholsäure	Zur symptomatischen Behandlung der PBC bei Patienten ohne dekompensierte Leberzirrhose	365	1.000 mg (für Patienten mit Gewicht zwischen 63 und 78 kg*)	1.000 mg × 365 Tage = 365.000 mg
*: Dosierung 12 – 16 mg/kg Körpergewicht				
kg: Kilogramm; mg: Milligramm; PBC: primär biliäre Cholangitis; UDCA: Ursodeoxycholsäure Quellen: Dr. Falk Pharma GmbH 2018; Ipsen Pharma GmbH 2024				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Basis für den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patienten waren die Angaben zur Dosierung in den Fachinformationen der zu berücksichtigenden Arzneimittel und die aus der angenommenen Behandlungsdauer abgeleiteten Behandlungstage pro Patient und Jahr. Die Auswahl der für die Berechnung betrachteten Packungsgrößen erfolgte durch Festlegung einer therapie- und patientengerechten Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination unter Berücksichtigung der niedrigsten Arzneimittelkosten je Behandlungstag.

Zu bewertendes Arzneimittel: Elafibranor (Iqirvo®)***Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch***

Laut Fachinformation wird Elafibranor kontinuierlich in einer Dosis von einmal täglich 80 mg (je 1 Filmtablette à 80 mg) verabreicht (Ipsen Pharma GmbH 2024). Dies entspricht 365 Filmtabletten pro Jahr. Daraus ergibt sich ein jährlicher Durchschnittsverbrauch von 29.200 mg (= 80 mg pro Filmtablette × 1 Filmtablette pro Tag × 365 Behandlungstage pro Jahr, 365 Filmtabletten).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Ursodeoxycholsäure (nur Patienten, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen)

Laut einer beispielhaft ausgewählten Fachinformation wird Ursodeoxycholsäure kontinuierlich in einer gewichtsabhängigen Dosis von 12 – 16 mg pro Kilogramm Körpergewicht einmal täglich verabreicht. Zieht man eine Person mit dem durchschnittlichen Körpergewicht von 77,7 kg Körpergewicht (Destatis 2023) heran, ergibt sich laut Fachinformation eine Tagesdosis von 1.000 mg entsprechend zwei Filmtabletten zu je 500 mg (Dr. Falk Pharma GmbH 2018). Daraus ergibt sich ein jährlicher Durchschnittsverbrauch von 365.000 mg (=1.000 mg pro Tag × 365 Behandlungstage pro Jahr, 730 Filmtabletten zu je 500 mg).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Elafibranor (Iqirvo 80 mg Filmtabletten, Ipsen Pharma GmbH), PZN: 19394987	5.900,71 € (80 mg Filmtabletten, 30 Stück)	5.565,01 € [2,00 € ^a ; 333,70 € ^b]
Ursodeoxycholsäure (URSOFALK 500 mg Filmtabletten, Dr. Falk Pharma GmbH), PZN: 06972224	77,58 € (Festbetrag: 105,98) (500 mg, Filmtabletten, 100 Stück)	96,49 € [2,00 € ^a ; 7,49 € ^c]
<p>a Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1a SGB V in Höhe von 2,00 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel</p> <p>b Rabatt für nichtfestbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Absatz 1 und 3a</p> <p>c: Bei der standardisierten Kostenberechnung wurde bei Festbetragsarzneimitteln standardmäßig ausgehend vom Festbetrag neben dem Apothekenabschlag in Höhe von 2 Euro der 10 %-ige Abschlag vom Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Abs. 3b SGB V abgezogen, auch wenn dieser Herstellerrabatt für manche festbetragsgeregelten Arzneimittel in der Realität entfällt.</p> <p>Stand Lauer-Taxe: 15.08.2024</p> <p>ABDATA: Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V.; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; ml: Milliliter; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch</p> <p>Quelle: ABDATA Pharma-Daten-Service der Avoxa - Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH 2024</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-6 stellen die Apothekenabgabepreise zu patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Apothekenabgabepreise (Stand: 15.08.2024 der Datenbank der Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V. [ABDA]) der ausgewählten Packungen (ABDATA Pharma-Daten-Service der Avoxa - Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH 2024). Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde die Packung mit dem aktuell günstigsten Apothekenabgabepreis gewählt. Parallel- und Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Zur Ermittlung der Kosten wurden zudem folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte auf den jeweiligen Apothekenabgabepreis in Anrechnung gebracht:

- Apothekenrabatt nach § 130 Absatz 1a SGB V
- Herstellerrabatt nach § 130a SGB V

Die Rabatte für UDCA wurden der ABDA-Datenbank entnommen. In die in der ABDA-Datenbank veröffentlichten Apothekenabgabepreise „Taxe-Verkaufspreis (gesetzlich)“, die für

die Berechnung herangezogen wurden, sind auf Basis der Nutzenbewertung verhandelte Rabatte nach § 130b SGB V bereits eingerechnet. Bei der standardisierten Kostenberechnung wurde bei Festbetragsarzneimitteln standardmäßig ausgehend vom Festbetrag neben dem Apothekenabschlag in Höhe von 2 Euro der 10 %-ige Abschlag vom Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Abs. 3b SGB V abgezogen, auch wenn dieser Herstellerrabatt für manche festbetragsgeregelten Arzneimittel in der Realität entfällt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Elafibranor	Behandlung der PBC in Verbindung mit UDCA bei Erwachsenen, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen, oder als Monotherapie bei Patienten, die UDCA nicht vertragen	Keine über den üblichen Verlauf hinausgehenden zusätzlich notwendigen und/oder sonstigen GKV-Leistungen	0	0
In Kombination mit UDCA bei Patienten, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen				
Ursodeoxycholsäure	Zur symptomatischen Behandlung der PBC bei Patienten ohne dekompensierte Leberzirrhose.	Keine über den üblichen Verlauf hinausgehenden zusätzlich notwendigen und/oder sonstigen GKV-Leistungen	0	0
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PBC: Primär biliäre Cholangitis; UDCA: Ursodeoxycholsäure				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Entsprechend der bisherigen Vorgehensweise des G-BA werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt:

„Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.“

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.“

Bei Elafibranor soll laut Fachinformation vor Behandlungsbeginn und danach regelmäßig eine klinische und laborgestützte Beurteilung der Leberfunktion erfolgen. Darüber hinaus soll die Kreatinphosphokinase (CPK) vor Behandlungsbeginn und danach regelmäßig kontrolliert werden (Ipsen Pharma GmbH 2024). Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter soll vor Beginn der Behandlung mit Elafibranor überprüft werden, ob eine Schwangerschaft vorliegt (Ipsen Pharma GmbH 2024).

Bei UDCA sollten laut Fachinformation während der ersten 3 Monate der Behandlung die Leberfunktionsparameter Aspartat-Aminotransferase (ASAT; beziehungsweise Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase [SGOT]), Alanin-Aminotransferase (ALAT; beziehungsweise Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase [SGPT]) und GGT vom Arzt alle 4 Wochen, danach alle 3 Monate kontrolliert werden (Dr. Falk Pharma GmbH 2018).

Im vorliegenden Anwendungsgebiet geht die regelmäßige Kontrolle der genannten Laborparameter nicht über die übliche Überwachung hinaus.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Entfällt	Entfällt
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Entfällt.

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Elafibranor	Behandlung der PBC in Verbindung mit UDCA bei Erwachsenen, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen, oder als Monotherapie bei Patienten, die UDCA nicht vertragen	Keine	0
In Kombination mit UDCA bei Patienten, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen			
Ursodeoxycholsäure	Zur symptomatischen Behandlung der PBC bei Patienten ohne dekompensierte Leberzirrhose.	Keine	0
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PBC: Primär biliäre Cholangitis; UDCA: Ursodeoxycholsäure			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Elafibranor	Behandlung der PBC in Verbindung	67.707,62 €	0 €	0 €	67.707,62 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfntaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
	mit UDCA bei Erwachsenen, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen, oder als Monotherapie bei Patienten, die UDCA nicht vertragen				
Kosten Monotherapie:		67.707,62 €	0 €	0 €	67.707,62 €
Kosten Kombinationstherapie:					
In Kombination mit UDCA bei Patienten, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen					
Ursodeoxycholsäure	Zur symptomatischen Behandlung der PBC bei Patienten ohne dekompensierte Leberzirrhose.	704,38 €	0 €	0 €	704,38 €
Summe (Kosten Kombinationstherapie):		68.412,00 €	0 €	0 €	68.412,00 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PBC: Primär biliäre Cholangitis; UDCA: Ursodeoxycholsäure					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Therapieabbrüche

Elafibranor zeigte in der Zulassungsstudie ELATIVE im Vergleich zu Placebo ein signifikant verbessertes biochemisches Ansprechen (Kowdley et al. 2024). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei patientenberichteten Endpunkten und ein akzeptables, vergleichbares Verträglichkeitsprofil (Kowdley et al. 2024). Es kann daher von einer guten Akzeptanz bei Patienten ausgegangen werden. Untersuchungen zur Adhärenz im klinischen Alltag liegen nicht vor.

In der Zulassungsstudie nach Abschluss der Doppelblindperiode wurde für Elafibranor bei 10 % und bei Placebo bei 9 % der Patienten ein Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse registriert (Kowdley et al. 2024).

Kontraindikationen

Elafibranor ist laut Fachinformation kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder anderen Bestandteilen des Fertigarzneimittels, wie auch bei bekannter und vermuteter Schwangerschaft (Ipsen Pharma GmbH 2024).

Versorgungskontext

Neben Elafibranor stehen im Anwendungsgebiet nur wenige zugelassene Therapieoptionen zur Verfügung. UDCA ist als Erstlinientherapie zugelassen, wohingegen Elafibranor zur Behandlung der Patienten auf Zweitlinie abzielt. Elafibranor wird somit nur bei einem Teil der Patienten mit PBC zum Einsatz kommen.

Ambulanter und stationärer Bereich

Es handelt sich bei der PBC um eine chronische Erkrankung, die im Wesentlichen im ambulanten Bereich betreut wird. Die Diagnose kann auch im stationären Bereich erfolgen. Der Versorgungsbereich hat keinen Einfluss auf die Versorgungsanteile von Elafibranor.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aufgrund der Verfügbarkeit weniger zugelassenen Therapiealternativen im Anwendungsgebiet stellen die in Tabelle 3-10 aufgeführten Therapiekosten eine Überschätzung der tatsächlich durch Elafibranor entstehenden Kosten dar.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zur Berechnung der Kosten der Therapie mit Elafibranor und seinem Kombinationspartner beruhen auf den Angaben in den jeweiligen Fachinformationen.

Aktuelle Arzneimittelpreise wurden am 20. August 2024 der ABDA-Datenbank entnommen (Stand: 15.08.2024) (ABDATA Pharma-Daten-Service der Avoxa - Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH 2024).

Es werden keine weiteren zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation berücksichtigt. Damit wird der Spruchpraxis des G-BA gefolgt, der als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z. B. Leberwert- oder Blutbildbestimmungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer Behandlung einer PBC hinausgehen, werden nicht berücksichtigt.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. ABDATA Pharma-Daten-Service der Avoxa - Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH 2024. *ABDATA-Auszug für A05AA02: ABDA-Artikelstamm, ABDA-Datenbank, Plus-X* (Stand: 15.08.2024). Verfügbar unter: <https://abdata.de/>, abgerufen am: 19.08.2024.

2. Dr. Falk Pharma GmbH 2018. *Fachinformation: Ursofalk® 500mg Kapseln (Stand: September 2018)*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/009788>, abgerufen am: 06.09.2024.
3. Ipsen Pharma GmbH 2024. *Fachinformation Iqirvo 80 mg Filmtabletten (Stand: September 2024)*. Verfügbar unter: https://fachinfo.de/pharmaceutical-company-data/2091/025012/1/102/025012_1_102.pdf, abgerufen am: 23.09.2024.
4. Kowdley K. V., Bowlus C. L., Levy C., Akarca U. S., Alvares-da-Silva M. R., Andreone P., Arrese M., Corpechot C., Francque S. M., Heneghan M. A., Invernizzi P., Jones D., Kruger F. C., Lawitz E., Mayo M. J., Shiffman M. L., Swain M. G., Valera J. M., Vargas V., Vierling J. M., Villamil A., Addy C., Dietrich J., Germain J.-M., Mazain S., Rafailovic D., Taddé B., Miller B., Shu J., Zein C. O. und Schattenberg, Jörn M. 2024. *Efficacy and Safety of Elafibranor in Primary Biliary Cholangitis*. The New England journal of medicine 390 (9), S. 795–805.
5. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2023. *Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 (Endergebnisse)*. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#>, abgerufen am: 12.02.2024.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Elafibranor wurden der Fachinformation von Iqirvo entnommen (Ipsen Pharma GmbH 2024):

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis ist einmal täglich 80 mg.

Verpasste Dosis

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.

Ältere Patienten

Bei Patienten, die älter als 65 Jahre sind, ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet PBC keinen relevanten Nutzen von Elafibranor bei Kindern und Jugendlichen (unterhalb von 18 Jahren).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten 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 (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Bekannte oder vermutete Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmittel anwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ereignisse im Zusammenhang mit der Leber

Bei Studienteilnehmern, die Elafibranor erhielten, wurde ein Anstieg von Leberwerten, einschließlich Transaminasen und Bilirubin, berichtet.

Eine Beurteilung der Leberfunktion, sowohl klinisch als auch laborchemisch, sollte vor Beginn der Behandlung mit Elafibranor und danach entsprechend der routinemäßigen Behandlung der Patienten erfolgen.

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.

Erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut und Muskelverletzungen

Erhöhungen der Kreatinphosphokinase (CPK) im Blut wurden bei Studienteilnehmern, die Elafibranor erhielten, berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die CPK sollte vor Beginn der Behandlung mit Elafibranor und danach im Rahmen der routinemäßigen Behandlung der Patienten bestimmt werden. Regelmäßige CPK-Messungen können vor Behandlungsbeginn in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Patienten, die gleichzeitig HMG-CoA-Reduktasehemmer einnehmen. Wenn ein Anstieg der 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 (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Embryo-fötale Toxizität

Basierend auf Daten aus Tierversuchen besteht der Verdacht, dass Elafibranor bei Behandlung einer schwangeren Frau kongenitale Missbildungen und eine reduzierte fötale Überlebensrate verursacht (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation). Daher ist Elafibranor bei Frauen mit bekannter oder vermuteter Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmittel anwenden, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). Frauen im gebärfähigen Alter sollen darüber informiert werden.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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 (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Es liegen keine Humandaten über die Auswirkungen von Elafibranor auf die Fertilität vor. Tierexperimentelle Studien lassen keine direkten oder indirekten Auswirkungen auf die Fertilität oder die Fortpflanzungsfähigkeit erkennen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Frauen im gebärfähigen Alter / Empfängnisverhütung

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 (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Daten aus der Anwendung von Elafibranor bei Schwangeren vor. Studien mit Elafibranor an trächtigen Tieren haben eine Reproduktionstoxizität (Verlust des Föten, Missbildungen, Totgeburten und/oder perinatale Todesfälle) bei klinisch relevanter Exposition gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3 der Fachinformation).

Elafibranor ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). Falls eine Patientin schwanger wird, muss die Behandlung mit Elafibranor abgebrochen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Elafibranor oder dessen Metabolite in die Muttermilch ausgeschieden werden. Es gibt keine Informationen darüber, ob Elafibranor/ Metabolite beim Tier in die Milch ausgeschieden werden. Bei weiblichen Ratten wurden jedoch schädliche Auswirkungen auf die Nachkommen beobachtet, wenn Elafibranor in klinisch relevanter Exposition während der Trächtigkeit (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation) und der Laktation gegeben wurde.

Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Elafibranor soll nicht während der Stillzeit angewendet werden, und bis mindestens 3 Wochen nach der letzten Dosis von Elafibranor soll nicht gestillt werden.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Elafibranor hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Innerhalb der Systemorganklassen sind die Nebenwirkungen entsprechend der Häufigkeit aufgelistet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerz ^a Diarrhoe Übelkeit Erbrechen	Obstipation	
Leber- und Gallenerkrankungen		Cholelithiasis	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			Juckender Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Myalgie	
Untersuchungen		Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	Kreatinin in Blut erhöht

^a einschließlich Schmerzen im Ober- und im Unterbauch

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Kopfschmerzen

In der pivotalen Phase-3-Studie ELATIVE traten bei 9 (8,3 %) Teilnehmern in der Elafibranor-Gruppe und 6 (11,3 %) Teilnehmern in der Placebo-Gruppe Kopfschmerzen auf. Innerhalb der ersten 10 Tage der Studienbehandlung traten jedoch in der Elafibranor-Gruppe mehr Kopfschmerzen auf als in der Placebo-Gruppe (3,7 % im Vergleich zu 0 %).

Kreatinphosphokinase im Blut erhöht

In der pivotalen Phase-3-Studie ELATIVE kam es bei 4 (3,7 %) Teilnehmern in der Elafibranor-Gruppe und bei keinem Teilnehmer in der Placebo-Gruppe zu einem klinisch signifikanten CPK-Anstieg im Blut, der zum Absetzen des Medikaments führte. Bei 2 der 4 Teilnehmer lag der CPK-Wert über dem 5-Fachen des oberen Grenzwerts (upper limit of normal, ULN). Alle Ereignisse waren nicht schwerwiegend und von leichter bis mittlerer Ausprägung. Bei zwei der Teilnehmer traten außerdem Myalgien als Begleiterscheinung auf. Bei Baseline waren die mittleren CPK-Werte zwischen den Behandlungsgruppen ähnlich und lagen im Normbereich; auch in Woche 52 lagen die Werte in beiden Gruppen im Normbereich. Die mittlere Veränderung (Standardabweichung) gegenüber dem Ausgangswert in Woche 52 betrug 6,2 (38,1) U/l in der Elafibranor-Gruppe und 12,3 (67,0) U/l in der Placebo-Gruppe.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

- In Deutschland über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>
- In Österreich über das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 WIEN, ÖSTERREICH, Fax: +43 (0) 50 555 36207, Website: <http://www.basg.gv.at>

Überdosierung

Bei Verdacht auf Überdosierung sollten die Patienten sorgfältig beobachtet werden, und eine entsprechende symptomatische Behandlung und unterstützende Maßnahmen sollten eingeleitet werden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es liegen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen als die zuvor genannten vor.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (EMA 2024b).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es liegen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen als die zuvor genannten vor.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Risk-Management-Plan (RMP) zu Elafibranor (Iqirvo[®]) enthält Informationen zu Sicherheitsbedenken, die im Zusammenhang mit einer Anwendung von Iqirvo[®] identifiziert worden sind, und führt die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung auf. Die folgenden Informationen sind der Zusammenfassung des RMP im Bewertungsbericht entnommen (EMA 2024a).

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die wichtigen identifizierten Risiken, wichtigen potenziellen Risiken und wichtigen fehlenden Informationen.

Tabelle 3-F: Wichtige Risiken und fehlende Informationen

Zusammenfassung wichtiger Risiken und fehlender Information	
Wichtige identifizierte Risiken	Keine
Wichtige potenzielle Risiken	<ul style="list-style-type: none"> • Ereignisse in Zusammenhang mit der Leber • Myopathie einschließlich Rhabdomyelose
Fehlende Information	Langzeitsicherheit
EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency) Quelle: EMA 2024a	

In der folgenden Tabelle 3-G werden die im Risk-Management-Plan (RMP) beschriebenen Maßnahmen zur Risikominimierung dargestellt (EMA 2024a).

Tabelle 3-G: Maßnahmen zur Risikominimierung nach Sicherheitsbedenken

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung
Ereignisse in Zusammenhang mit der Leber	<p><u>Routine Risiko-Kommunikation:</u> Fachinformation Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung. Packungsbeilage Abschnitt 2.</p> <p><u>Spezifische klinische Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Fachinformation Abschnitt 4.4 enthält Empfehlungen für die klinische und labortechnische Beurteilung der Leberfunktion vor Beginn der Behandlung mit Elafibranor und danach, gemäß der routinemäßigen Behandlung. Dies ist ebenfalls in der Packungsbeilage in Abschnitt 2 angegeben.</p> <p><u>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung außerhalb der Fachinformation:</u> Rechtlicher Status des Arzneimittels: Verschreibungspflichtiges Medikament.</p>
Myopathie einschließlich Rhabdomyelose	<p><u>Routine Risiko-Kommunikation:</u> Fachinformation Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung. Packungsbeilage Abschnitt 2.</p> <p><u>Spezifische klinische Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Fachinformation Abschnitt 4.4 enthält Empfehlungen für die Beurteilung der Kratinphosphokinase (CPK) vor Beginn der Behandlung mit Elafibranor und danach, gemäß der routinemäßigen Behandlung, wobei periodische CPK-Messungen bei Patienten zu berücksichtigen sind, die eine Behandlung mit Elafibranor beginnen, insbesondere bei Patienten, die gleichzeitig HMG-CoA-Reduktase-</p>

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung
	Hemmer (Statine) erhalten. Dies ist ebenfalls in der Packungsbeilage in Abschnitt 2 angegeben. <u>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung außerhalb der Fachinformation:</u> Rechtlicher Status des Arzneimittels: Verschreibungspflichtiges Medikament.
Fehlende Information: Langzeitsicherheit	<u>Routine Risiko-Kommunikation:</u> Keine. <u>Spezifische klinische Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine. <u>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung außerhalb der Fachinformation:</u> Rechtlicher Status des Arzneimittels: Verschreibungspflichtiges Medikament.
CPK: Kreatinphosphokinase; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A Quelle: EMA 2024a	

Da die Zulassung von Elafibranor als „bedingte Zulassung“ und gemäß Artikel 14a Absatz 4 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 erfolgt ist, müssen die in Tabelle 3-H beschriebenen Maßnahmen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens abgeschlossen werden (EMA 2024a):

Tabelle 3-H: Maßnahmen nach der Zulassung

Studienstatus	Zusammenfassung der Ziele	Adressiertes Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdatum
Kategorie 1 – Auferlegte obligatorische zusätzliche Pharmakovigilanz-Tätigkeiten, die Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen sind				
Keine				
Kategorie 2 – Auferlegte obligatorische zusätzliche Pharmakovigilanz-Tätigkeiten, bei denen es sich um spezifische Verpflichtungen im Zusammenhang mit einer bedingten Zulassung oder einer Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen handelt				
Phase-III-Studie (CLIN-60190-454) A Phase III Randomised, Parallel-Group, Double-Blind, Placebo-Controlled, Two-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of	Das Ziel dieser konfirmatorischen Phase-III-Studie ist, die Wirksamkeit und Sicherheit von Elafibranor zu bestätigen und die bedingte Zulassung in eine Standard-Marktzulassung umzuwandeln und	<ul style="list-style-type: none"> Ereignisse in Zusammenhang mit der Leber Myopathie einschließlich Rhabdomyelose Langzeitsicherheit 	Einreichung des Studienprotokolls Zwischenberichte	29. September 2023 (tatsächliches Datum) Interimanalysen hängen von der Beurteilung der klinischen Ergebnisse ab; daher können jetzt keine Daten angegeben werden

Studienstatus	Zusammenfassung der Ziele	Adressiertes Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdatum
Elafibranor 80 mg on Long-Term Clinical Outcomes in Adult Participants with Primary Biliary Cholangitis (PBC) (Laufend)	die klinischen Langzeitergebnisse und die Langzeitsicherheit von Elafibranor 80 mg bei Patienten mit PBC und Zirrhose zu evaluieren		Geplanter Abschlussbericht	Mai 2030
Kategorie 3 – Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten				
Phase-III-Studie (GFT50B-319-1) A Double-blind, Randomised, Placebo-Controlled Study and Open-label Long-Term Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Elafibranor 80 mg in Patients with Primary Biliary Cholangitis with Inadequate Response or Intolerance to Ursodeoxycholic Acid. (DBP: abgeschlossen; LTE-Phase laufend)	Das Ziel des zweiten Teils dieser Studie (d.h. der unverblindeten LTE-Phase) ist den Effekt von Elafibranor (80 mg/Tag) während der LTE-Phase auf die Sicherheit und Tolerabilität, wie den Erhalt der Wirksamkeit aus der DBP zu bewerten.	<ul style="list-style-type: none"> • Ereignisse in Zusammenhang mit der Leber • Myopathie einschließlich Rhabdomyelose • Langzeitsicherheit 	Einreichung des Studienprotokolls	17. August 2020 (tatsächliches Datum)
			Geplanter Abschlussbericht	November 2028
Phase-IV-Studie (CLIN-60190-461)	Das Ziel dieser Studie ist Patienten mit PBC zu bewerten,		Geplante Einreichung des Studienprotokolls	09. April 2024

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Studienstatus	Zusammenfassung der Ziele	Adressiertes Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdatum
Prospective Non-Interventional, Phase IV Multi-centre Study to Assess the Effectiveness, Safety and Tolerability of Elafibranor 80 mg/day in Patients with Primary Biliary Cholangitis Receiving Treatment in a Real-World Setting. (Geplant)	für die der behandelnde Arzt den Start einer Therapie mit Elafibranor 80 mg/Tag wie in der Zulassung empfohlen entschieden hat, über einen Zeitraum von 24 Monaten die Effektivität und Sicherheit von Elafibranor zu bewerten und die Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten.	<ul style="list-style-type: none"> • Ereignisse in Zusammenhang mit der Leber • Myopathie einschließlich Rhabdomyelose • Langzeitsicherheit 	Zwischenberichte	Die erste Interim-analyse wird geplant, wenn 50 Patienten die ersten drei Monate ihrer Behandlung mit Elafibranor (80 mg pro Tag) abgeschlossen haben. Deshalb können jetzt keine Daten angegeben werden.
			Geplanter Abschlussbericht	Dezember 2032
DBP: doppelblind Phase; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); LTE: Langzeit-Verlängerung; PBC: primär biliäre Cholangitis Quelle: EMA 2024a				

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es liegen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen als die zuvor genannten vor.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben für Abschnitt 3.4 wurden der Fachinformation, dem European Public Assessment Report (EPAR) und der EPAR Produktinformation Elafibranor (Iqirvo®) entnommen (EMA 2024a, 2024b; Ipsen Pharma GmbH 2024).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA) 2024a. *Assessment report Iqirvo: International non-proprietary name: elafibranor. Procedure No. EMEA/H/C/006231/0000*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/iqirvo-epar-public-assessment-report_en.pdf, abgerufen am: 23.09.2024.
2. European Medicines Agency (EMA) 2024b. *Iqirvo: EPAR Produktinformation*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/iqirvo-epar-product-information_de.pdf, abgerufen am: 23.09.2024.
3. Ipsen Pharma GmbH 2024. *Fachinformation Iqirvo 80 mg Filmtabletten (Stand: September 2024)*. Verfügbar unter: https://fachinfo.de/pharmaceutical-company-data/2091/025012/1/102/025012_1_102.pdf, abgerufen am: 23.09.2024.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten

Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-11: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1.	Beurteilung der Leberfunktion	<p>Eine Beurteilung der Leberfunktion, sowohl klinisch als auch laborchemisch, sollte vor Beginn der Behandlung mit Elafibranor und danach entsprechend der routinemäßigen Behandlung der Patienten erfolgen.</p> <p>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. (Seite 1, Abschnitt 4.4)</p>	ja
2.	Beurteilung der Kreatinphosphokinase (CPK)	<p>Die CPK sollte vor Beginn der Behandlung mit Elafibranor und danach im Rahmen der routinemäßigen Behandlung der Patienten bestimmt werden. Regelmäßige CPK-Messungen können vor Behandlungsbeginn in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Patienten, die gleichzeitig HMG-CoA-Reduktasehemmer einnehmen. Wenn ein Anstieg der 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 (siehe Abschnitt 4.8). (Seite 1, Abschnitt 4.4)</p>	ja
3.	Fertilität und Schwangerschaft	<p>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 (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>[...]</p> <p>Elafibranor ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Falls eine Patientin schwanger wird, muss die Behandlung mit Elafibranor abgebrochen werden.</p> <p>[...] (Seite 1, Abschnitt 4.6)</p>	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
CPK: Kreatinphosphokinase; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels hat den Stand September 2024 (Ipsen Pharma GmbH 2024).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Es wurden keine zwingend erforderlichen Leistungen identifiziert, die nicht bereits Bestandteil des EBM sind.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Es wurde die EBM Version 2024/03. Quartal (Stand 18.07.2024) herangezogen (KBV 2024).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend

nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Ipsen Pharma GmbH 2024. *Fachinformation Iqirvo 80 mg Filmtabletten (Stand: September 2024)*. Verfügbar unter: https://fachinfo.de/pharmaceutical-company-data/2091/025012/1/102/025012_1_102.pdf, abgerufen am: 23.09.2024.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2024. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 3. Quartal 2024*. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3._Quartal_2024.pdf, abgerufen am: 20.08.2024.