

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Elafibranor (IQIRVO®)

Ipsen Pharma GmbH

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	4
Verzeichnis eigener Tabellen.....	10
Abbildungsverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	17
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	18
4.2 Methodik.....	37
4.2.1 Fragestellung.....	37
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	39
4.2.3 Informationsbeschaffung	41
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	41
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	41
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	42
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	44
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	45
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	45
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	47
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	47
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	48
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	61
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	62
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	63
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	64
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	67
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	67
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	69
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	70
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	72
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	74
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	82
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	83
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT	84
4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – RCT	87

4.3.1.3.1.2	Biochemisches Ansprechen auf die Behandlung zu Woche 52 – RCT	90
4.3.1.3.1.3	PBC Worst Itch NRS – RCT	94
4.3.1.3.1.4	5D-Itch Total Score – RCT	100
4.3.1.3.1.5	EQ-5D VAS – RCT	105
4.3.1.3.1.6	Epworth-Schläfrigkeitsskala (ESS) – RCT	110
4.3.1.3.1.7	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) Fatigue Short Form 7a T-Score – RCT	116
4.3.1.3.1.8	PBC-40 – RCT	122
4.3.1.3.1.9	Verträglichkeit – RCT	140
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	163
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – RCT	165
4.3.2	Weitere Unterlagen	165
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	165
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	165
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	166
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	166
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	166
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	169
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ..	169
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	169
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	169
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	170
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	171
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	171
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	172
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	173
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	173
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	173
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	174
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	174
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	174
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	175
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	175
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	175
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	175
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	176
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	192
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	192
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	192
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	192

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	192
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten.....	193
4.6 Referenzliste	194
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....	199
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	203
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)	205
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)	206
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	216
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....	241
Anhang 4-G : Ergänzende Analysen.....	261

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-4: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-5: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-10: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-11: Operationalisierung von Gesamtmortalität	88
Tabelle 4-12: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-13: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-14: Operationalisierung von Ansprechen auf die Behandlung zu Woche 52.....	90
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ansprechen auf die Behandlung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-16: Ergebnisse für Ansprechen auf die Behandlung zu Woche 52 aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-17: UK-PBC- und GLOBE-Scores und prognostiziertes 5-, 10- und 15-Jahres-Risiko in Prozent bei Studienbeginn und bei Woche 52 aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-18: Operationalisierung von PBC Worst Itch NRS	94
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PBC Worst Itch NRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-20: Rücklaufquoten für PBC Worst Itch NRS Score aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96

Tabelle 4-21: Ergebnisse für klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung des PBC Worst Itch NRS zu Woche 52 aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Veränderung gegenüber Studienbeginn des PBC Worst Itch NRS Score bis zu Woche 52; MMRM-Analyse aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-23: Operationalisierung von 5D-Itch Total Score.....	100
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 5D-Itch Total Score in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4-25: Rücklaufquoten für 5D-Itch Total Score aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-26: Ergebnisse für klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung des 5D-Itch Total Score zu Woche 52 aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Veränderung gegenüber Studienbeginn des 5D-Itch Total Score bis zu Woche 52; MMRM-Analyse aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-28: Operationalisierung von EQ-5D VAS.....	106
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-30: Rücklaufquoten für EQ-5D VAS aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-31: Ergebnisse für klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung der EQ-5D VAS zu Woche 52 aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Veränderung gegenüber Studienbeginn der EQ-5D VAS bis zu Woche 52; MMRM-Analyse aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Tabelle 4-33: Operationalisierung von ESS.....	111
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ESS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112
Tabelle 4-35: Rücklaufquoten für ESS aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112
Tabelle 4-36: Ergebnisse für klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung des ESS zu Woche 52 aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Veränderung gegenüber Studienbeginn des ESS bis zu Woche 52; MMRM-Analyse aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-38: Operationalisierung von PROMIS Fatigue Short Form 7a T-Score.....	116
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PROMIS Fatigue Short Form 7a T-Score in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117

Tabelle 4-40: Rücklaufquoten für PROMIS Fatigue Short Form 7a T-Score aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-41: Ergebnisse für klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung des PROMIS Fatigue Short Form 7a T-Scores zu Woche 52 aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Veränderung gegenüber Studienbeginn des PROMIS Fatigue Short Form 7a T-Scores bis zu Woche 52; MMRM-Analyse aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-43: Operationalisierung von PBC-40.....	122
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PBC-40 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
Tabelle 4-45: Rücklaufquoten für PBC-40 Score aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	124
Tabelle 4-46: Ergebnisse für klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung des PBC-40 Jucken zu Woche 52 aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	125
Tabelle 4-47: Ergebnisse für klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung des PBC-40 Symptome zu Woche 52 aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126
Tabelle 4-48: Ergebnisse für klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung des PBC-40 Fatigue zu Woche 52 aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	127
Tabelle 4-49: Ergebnisse für klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung des PBC-40 kognitive Funktion zu Woche 52 aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
Tabelle 4-50: Ergebnisse für klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung des PBC-40 emotionale Domäne zu Woche 52 aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	129
Tabelle 4-51: Ergebnisse für klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung des PBC-40 soziale Domäne zu Woche 52 aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	130
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Veränderung gegenüber Studienbeginn des PBC-40 Jucken bis zu Woche 52; MMRM-Analyse aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Veränderung gegenüber Studienbeginn des PBC-40 Symptome bis zu Woche 52; MMRM-Analyse aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Veränderung gegenüber Studienbeginn des PBC-40 Fatigue bis zu Woche 52; MMRM-Analyse aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	133
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Veränderung gegenüber Studienbeginn des PBC-40 kognitive Funktion bis zu Woche 52; MMRM-Analyse aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Veränderung gegenüber Studienbeginn des PBC-40 emotionale Domäne bis zu Woche 52; MMRM-Analyse aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	135
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Veränderung gegenüber Studienbeginn des PBC-40 soziale Domäne bis zu Woche 52; MMRM-Analyse aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	136
Tabelle 4-58: Operationalisierung von Verträglichkeit.....	140
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	143
Tabelle 4-60: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
Tabelle 4-61: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT für die gemeinsame Doppelblindphase bis zu Woche 52 aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	148
Tabelle 4-62: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT für die gesamte Doppelblindphase (patientenindividuell von bis zu 104 Wochen) aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	150
Tabelle 4-63: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen, nach SOC und PT aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	153
Tabelle 4-64: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	157
Tabelle 4-65: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	158
Tabelle 4-66 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	164
Tabelle 4-67: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	164
Tabelle 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....	166
Tabelle 4-69: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	167
Tabelle 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	167
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche.....	168
Tabelle 4-72: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	168
Tabelle 4-73: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien.....	170
Tabelle 4-74: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	171
Tabelle 4-75: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	171
Tabelle 4-76: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	172

Tabelle 4-77: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen.....	174
Tabelle 4-78: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	174
Tabelle 4-79: Ausmaß des Zusatznutzens von Elafibranor gegenüber Placebo auf Endpunktebene.....	179
Tabelle 4-80: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	192
Tabelle 4-81 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ELATIVE	217
Tabelle 4-82 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ELATIVE.....	242
Tabelle 4-83 (Anhang): Ergebnisse zu Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	261
Tabelle 4-84 (Anhang): Ergebnisse zu Milde unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	283
Tabelle 4-85 (Anhang): Ergebnisse zu Moderate unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	299
Tabelle 4-86 (Anhang): Ergebnisse zu Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	309
Tabelle 4-87 (Anhang): Ergebnisse zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	313
Tabelle 4-88 (Anhang): Ergebnisse zu tödliche UE nach SOC und PT aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	317
Tabelle 4-89 (Anhang): Ergebnisse zu Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	318
Tabelle 4-90 (Anhang): Ergebnisse zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	321
Tabelle 4-91 (Anhang): Ergebnisse zu Milde unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	323
Tabelle 4-92 (Anhang): Ergebnisse zu Moderate unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	323
Tabelle 4-93 (Anhang): Ergebnisse zu Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	324
Tabelle 4-94 (Anhang): Absolute Mittelwerte mit Standardabweichungen für den PBC Worst Itch NRS Score für alle Erhebungszeitpunkte bis zu Woche 52	326
Tabelle 4-95 (Anhang): Absolute Mittelwerte mit Standardabweichungen für den 5D-Itch Total Score für alle Erhebungszeitpunkte bis zu Woche 52.....	326
Tabelle 4-96 (Anhang): Absolute Mittelwerte mit Standardabweichungen für die EQ-5D VAS für alle Erhebungszeitpunkte bis zu Woche 52	327
Tabelle 4-97 (Anhang): Absolute Mittelwerte mit Standardabweichungen für den ESS für alle Erhebungszeitpunkte bis zu Woche 52.....	327
Tabelle 4-98 (Anhang): Absolute Mittelwerte mit Standardabweichungen für den PROMIS Fatigue Short Form 7a T-Scores für alle Erhebungszeitpunkte bis zu Woche 52..	328

Tabelle 4-99 (Anhang): Absolute Mittelwerte mit Standardabweichungen für den PBC-40 Jucken für alle Erhebungszeitpunkte bis zu Woche 52	328
Tabelle 4-100 (Anhang): Absolute Mittelwerte mit Standardabweichungen für den PBC-40 Symptome für alle Erhebungszeitpunkte bis zu Woche 52	329
Tabelle 4-101 (Anhang): Absolute Mittelwerte mit Standardabweichungen für den PBC-40 Fatigue für alle Erhebungszeitpunkte bis zu Woche 52.....	329
Tabelle 4-102 (Anhang): Absolute Mittelwerte mit Standardabweichungen für den PBC-40 kognitive Funktion für alle Erhebungszeitpunkte bis zu Woche 52.....	330
Tabelle 4-103 (Anhang): Absolute Mittelwerte mit Standardabweichungen für den PBC-40 emotionale Domäne für alle Erhebungszeitpunkte bis zu Woche 52.....	330
Tabelle 4-104 (Anhang): Absolute Mittelwerte mit Standardabweichungen für den PBC-40 soziale Domäne für alle Erhebungszeitpunkte bis zu Woche 52.....	331

Verzeichnis eigener Tabellen

	Seite
Tabelle 4-A: Ein- und Ausschlusskriterien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Elafibranor.....	20
Tabelle 4-B: Ausmaß des Zusatznutzens von Elafibranor gegenüber Placebo auf Endpunktebene.....	23
Tabelle 4-C: Ein- und Ausschlusskriterien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Elafibranor.....	40
Tabelle 4-D: Dargestellte Patientencharakteristika der Studie ELATIVE.....	48
Tabelle 4-E: Patientenrelevante Endpunkte der Studie ELATIVE.....	49

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Abbildung 2: Verlauf der tatsächlichen Werte des PBC Worst Itch NRS Score bis zu Woche 52 in der Studie ELATIVE, Gesamtpopulation	99
Abbildung 3: Verlauf der tatsächlichen Werte des 5D-Itch Total Score bis zu Woche 52 in der Studie ELATIVE, Gesamtpopulation.....	105
Abbildung 4: Verlauf der tatsächlichen Werte der EQ-5D VAS bis zu Woche 52 in der Studie ELATIVE, Gesamtpopulation.....	110
Abbildung 5: Verlauf der tatsächlichen Werte des ESS bis zu Woche 52 in der Studie ELATIVE, Gesamtpopulation.....	115
Abbildung 6: Verlauf der tatsächlichen Werte des PROMIS Fatigue Short Form 7a T-Scores bis zu Woche 52 in der Studie ELATIVE, Gesamtpopulation	121
Abbildung 7: Verlauf der tatsächlichen Werte des PBC-40 Jucken bis zu Woche 52 in der Studie ELATIVE, Gesamtpopulation.....	137
Abbildung 8: Verlauf der tatsächlichen Werte des PBC-40 Symptome bis zu Woche 52 in der Studie ELATIVE, Gesamtpopulation.....	137
Abbildung 9: Verlauf der tatsächlichen Werte des PBC-40 Fatigue bis zu Woche 52 in der Studie ELATIVE, Gesamtpopulation.....	138
Abbildung 10: Verlauf der tatsächlichen Werte des PBC-40 kognitive Funktion bis zu Woche 52 in der Studie ELATIVE, Gesamtpopulation	138
Abbildung 11: Verlauf der tatsächlichen Werte des PBC-40 emotionale Domäne bis zu Woche 52 in der Studie ELATIVE, Gesamtpopulation	139
Abbildung 12: Verlauf der tatsächlichen Werte des PBC40 soziale Domäne bis zu Woche 52 in der Studie ELATIVE, Gesamtpopulation	139
Abbildung 13: Flussdiagramm der Patientenpopulation der Studie ELATIVE.....	240

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5' NT	5'-Nukleotidase
AESI	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (<i>adverse events of special interest</i>)
AFP	Alpha-Fetoprotein
AIH	Automimmunhepatitis
ALB	Albumin
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMA	Antimitochondriale Antikörper
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AP	Alkalische Phosphatase
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
AT	Aminotransferase
BMI	Body-Mass-Index
BMJ	Bundesministerium der Justiz
bzw.	beziehungsweise
CEC	Clinical Events Committee
CK-18	Cytokeratin-18
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel Test
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPK	Kreatinphosphokinase (<i>creatine phosphokinase</i>)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DB	Doppelblind
DEXA	Dual-Energy-Röntgenabsorptiometrie (<i>Dual-Energy X-ray Absorptiometry</i>)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dL	Deziliter
DSUR	Development Safety Update Report
eCRF	electronic Case Report Form
EG	Europäische Gemeinschaft

Abkürzung	Bedeutung
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (<i>estimated glomerular filtration rate</i>)
EKG	Elektrokardiogramm
ELF	Enhanced Liver Fibrosis
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (<i>European Medicines Agency</i>)
Embase	Excerpta Medica Database
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5 Dimensions 5 Levels
ESS	Epworth-Schläfrigkeitsskala (<i>Epworth sleepiness scale</i>)
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
FGF	Fibroblasten-Wachstumsfaktor (<i>fibroblast growth factor</i>)
FPG	Nüchtern-Plasmaglukosespiegel (<i>fasting plasma glucose</i>)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HA	Hyaluronsäure (<i>hyaluronic acid</i>)
HAV IgM	Hepatitis-A-Virus-Immunglobulin-M-Antikörper
HBsAg	Hepatitis-B-Oberflächenantigen (<i>hepatitis B surface antigen</i>)
HCV	Hepatitis-C-Virus
HCV RNA	Hepatitis-C-Virus Ribonukleinsäure
HDL-C	High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
hsCRP	Hochsensibles C-reaktives Protein
IB	Investigator's brochure
ICE	Interkurrentes Ereignis (<i>intercurrent event</i>)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IEC	Independent Ethics Committee
Ig	Immunglobulin
INR	International Normalized Ratio

Abkürzung	Bedeutung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRB	Institutional Review Board
ITT	Intention to treat
IXRS	Interactive Voice/Web Response System
k.A.	keine Angabe
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
kPa	Kilopascal
l	Liter
LDL-C	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
LLN	Unterer Grenzwert (<i>lower limit of normal</i>)
LS	Least Square
LTE	Langzeit-Verlängerungsstudie (<i>Long Term Extension</i>)
LVDB	Letzte Visite der Doppelblindphase (<i>last visit double-blind</i>)
m	Meter
MACE	Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (<i>major cardiovascular events</i>)
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MELD-Na	Model-of-End-Stage-Liver-Disease-Natrium
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
NASH	Nicht-alkoholische Steatohepatitis
n.d.	Nicht durchgeführt
ng	Nanogramm
NRS	Numeric Rating Scale
OCA	Obeticholsäure (<i>obeticholic acid</i>)

Abkürzung	Bedeutung
OR	Odds Ratio
PAI-1	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1
PBC	Primär biliäre Cholangitis
PIINP	Typ-2-Prokollagenpeptid
PK	Pharmakokinetik
PPAR	Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren
PPAR α	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor α
PPAR δ	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor δ
PRO	Patient-Reported Outcomes
Pro-C3	Typ III Kollagen-Propeptid
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System
PT	Bevorzugter Begriff nach MedDRA (<i>preferred term according to MedDRA</i>)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung (<i>standard deviation</i>)
SE	Standardfehler (<i>standard error</i>)
SF	Short Form
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte mittlere Differenzen
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse nach MedDRA (<i>system organ class according to MedDRA</i>)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
SV	Screening-Visite
TB	Gesamtbilirubin (<i>total bilirubin</i>)
TC	Gesamtcholesterin (<i>total cholesterol</i>)
TE	Transiente Elastographie
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event

Abkürzung	Bedeutung
TG	Triglyzeride
TGF- β	Transformierender Wachstumsfaktor-beta (<i>transforming growth factor-beta</i>)
TIMP-1	Gewebe-Inhibitor von Metalloproteinasen-1 (<i>tissue inhibitor of metalloproteinases-1</i>)
TNF- α	Tumor Nekrosefaktor alpha
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UDCA	Ursodeoxycholsäure (<i>ursodeoxycholic acid</i>)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
UK	Vereinigtes Königreich (<i>United Kingdom</i>)
ULN	Oberer Grenzwert (<i>upper limit of normal</i>)
V	Visite
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
VLDL-C	Very Low Density Lipoprotein Cholesterin
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
μ l	Mikroliter
μ mol	Mikromol

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Mit dem hier vorgelegten Nutzendossier wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens des Wirkstoffs Elafibranor in der Indikation „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“ dargestellt.

Elafibranor ist seit dem 19.09.2024 zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung Europäische Gemeinschaft (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen (Das Europäische Parlament und Der Rat der Europäischen Union 2000; Europäische Kommission 2024). Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V gilt der medizinische Zusatznutzen eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen im Zusammenhang mit einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind nicht erforderlich.

Die Darstellung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Elafibranor erfolgt basierend auf einer durch einer systematischen Literatur- und Studienregisterrecherche identifizierten randomisierten kontrollierten Studie (RCT).

Patientenpopulationen

Die Patientenpopulation umfasst entsprechend der Zulassung von Elafibranor Erwachsene mit PBC, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen oder UDCA nicht vertragen (Tabelle 4-A).

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Elafibranor. Gemäß Fachinformation ist das Dosierungsschema von Elafibranor einmal täglich 80 Milligramm (mg) peroral in Monotherapie.

Die Behandlung mit Elafibranor bei PBC-Patienten kann auch in Kombination erfolgen, wenn diese nicht ausreichend auf UDCA ansprechen, und erfolgt dabei zusätzlich zur UDCA-Therapie.

Vergleichstherapie

Gemäß den Vorgaben des gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur zVT (G-BA 2024a) und den darauf basierenden Festlegungen in Abschnitt 3.1. von Modul 3 wurde als Einschlusskriterium für Studien Placebo als Vergleichstherapie definiert.

Die Behandlung mit Placebo bei PBC-Patienten, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen, erfolgt dabei zusätzlich zur UDCA-Therapie.

War in einer Studie eines der Einschlusskriterien hinsichtlich Intervention oder Vergleichstherapie verletzt, wurde die Studie aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Aufgrund des Orphan Drug Status von Elafibranor müssen Nachweise über den medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur Vergleichstherapie gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V nicht erbracht werden.

Endpunkte

Es müssen verwertbare Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien

- Mortalität
- Morbidität / Symptomatik
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Unerwünschte Ereignisse (UE)

innerhalb der in Betracht kommenden Studien berichtet werden.

Gemäß § 2 Absatz 3 und 4 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) besteht der Zusatznutzen eines Arzneimittels aus einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt. Dieser liegt vor, wenn gegenüber der zVT eine Verbesserung des Gesundheitszustands, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung des Überlebens, eine Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht wird (BMJ 2023).

Studientyp

RCT sind mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden. Da die genannten Endpunkte im Rahmen von RCT beurteilt werden können, wird der Studientyp auf RCT beschränkt, um die größte Ergebnissicherheit zu gewährleisten.

Studiendauer

Da es sich bei der PBC um eine chronische Erkrankung handelt, werden nur Studien mit einer Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen betrachtet.

Datenquellen

Zur Darstellung der Ergebnisse sowie zur Bewertung des Verzerrungspotenzials von Studien ist es erforderlich, dass die notwendigen Informationen so umfassend wie möglich vorliegen. Daher wurden nur Studien eingeschlossen, zu denen die Ergebnisse in Form einer Originalpublikation, eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister oder eines Studienberichts vorlagen. Ausgeschlossen wurden Studien, zu denen lediglich Berichte in Form von Abstracts, Kongressbeiträgen oder Postern oder in ähnlicher, unvollständiger Form vorlagen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-A: Ein- und Ausschlusskriterien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Elafibranor

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	Ausschlusskriterium
E1 ^a Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit PBC, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen oder die UDCA nicht vertragen	Tierstudien, gesunde Probanden, Patienten, die UDCA noch nicht erhalten haben und die ausreichend auf UDCA ansprechen
E2 ^a Intervention	Elafibranor Tablette in der zugelassenen Dosierung: Einmal täglich 80 mg peroral. Für Patienten, die auf UDCA nicht ausreichend ansprechen in Kombination mit UDCA	Anwendung des Wirkstoffs außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets
E3 ^a Vergleichstherapie	Placebo Für Patienten, die auf UDCA nicht ausreichend ansprechen in Kombination mit UDCA	Andere Vergleichstherapien
E4 Studienendpunkte	Es werden Ergebnisse zu mindestens einem der patientenrelevanten Endpunkte aus den folgenden Kategorien berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität / Symptomatik • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse 	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten dargestellt
E5 Studiendesign	RCT	Präklinische <i>in vitro</i> - und <i>in vivo</i> -Studien, nicht randomisierte und/ oder nicht kontrollierte Studien
E6 Publikationstyp	Verfügbares Dokument (Vollpublikation, Studienbericht oder Registereintrag etc.), das entsprechend den Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält	Abstracts, narrative Reviews, Letter, Kommentare und andere Sekundärpublikationen Mehrfachpublikationen Nicht den CONSORT Kriterien entsprechende Publikationen Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse
E7 Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	< 24 Wochen
E8 Sprache	Deutsch oder Englisch	Andere Sprachen
<p>a: Das Einschlusskriterium wurde als erfüllt angesehen, wenn es bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patienten zutraf bzw. eine separate Auswertung der relevanten Population vorlag (IQWiG 2023). CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; mg: Milligramm; PBC: Primär biliäre Cholangitis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UDCA: Ursodeoxycholsäure</p>		

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen in Studienberichten und Vollpublikationen. Auf Studienebene wurden potenzielle endpunktübergreifende Verzerrungen bezüglich der Erzeugung der Randomisierungssequenz, der Verdeckung der Gruppenzuteilung, der Verblindung von Patienten und behandelnden Personen, einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung oder sonstiger Aspekte untersucht. Für jeden patientenrelevanten Endpunkt wurden außerdem potenzielle Verzerrungen bezüglich der Verblindung der Endpunkterheber, der Umsetzung des Intention to Treat (ITT)-Prinzips, einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung oder sonstiger Aspekte untersucht.

Das Verzerrungspotenzial wurde gemäß Verfahrensordnung (VerfO) für jeden genannten Aspekt den Kategorien hoch oder niedrig zugeordnet und tabellarisch zusammengefasst. Dabei wurde das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft, wenn sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage möglicherweise verändern würden. Dies führte jedoch nicht zum Ausschluss der betroffenen Studie bzw. des betroffenen Endpunkts aus der Analyse. Auf der anderen Seite liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte. Die Klassifikation des Verzerrungspotenzials diente zur Diskussion der Einschätzung der Ergebnissicherheit.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Elafibranor ist ein Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor α (PPAR α) und Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor δ (PPAR δ)-Agonist, und ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen für die Behandlung erwachsener Patienten mit PBC, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen oder UDCA nicht vertragen (Europäische Kommission 2024; Ipsen Pharma GmbH 2024).

Der hohe therapeutische Bedarf der Zielpopulation wird auch im Assessment Report zur Beibehaltung der Orphan Designation mit der Aussage bestätigt, dass keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen (EMA 2024).

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

Für die Fragestellung werden im Folgenden die Ergebnisse der Studie ELATIVE zu den einzelnen patientenrelevanten Endpunkten zusammengefasst und das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Elafibranor gegenüber Placebo dargestellt. Auf Grundlage der

Studie ELATIVE lässt sich der Zusatznutzen von ELATIVE gegenüber Placebo auf Basis der Ergebnisse der Doppelblindphase für folgende Endpunkte ableiten:

- **Mortalitätspunkt:**

- Gesamtmortalität

- **Morbiditätspunkte:**

- Biochemisches Ansprechen auf die Behandlung zu Woche 52 definiert als alkalische Phosphatase (AP) $< 1,67 \times$ oberer Grenzwert (ULN) und Gesamtbilirubin (TB) \leq ULN und AP-Senkung $\geq 15 \%$
 - AP $< 1,67 \times$ ULN
 - TB \leq ULN
 - AP-Senkung $\geq 15 \%$
- Klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung des PBC Worst Itch Numeric Rating Scale (NRS) zu Woche 52
- Klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung des 5D-Itch Total Score zu Woche 52
- Klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung der European Quality of Life 5 Dimensions Visuellen Analogskala (EQ-5D VAS) zu Woche 52
- Klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung der Epworth-Schläfrigkeitsskala (ESS) zu Woche 52
- Klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung des Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) Fatigue Short Form 7a T-Score zu Woche 52

- **Lebensqualitätspunkte:**

- Klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung des PBC-40 Jucken zu Woche 52
- Klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung des PBC-40 Symptome zu Woche 52
- Klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung des PBC-40 Fatigue zu Woche 52
- Klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung des PBC-40 kognitive Funktion zu Woche 52
- Klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung des PBC-40 emotionale Domäne zu Woche 52

- Klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung des PBC-40 soziale Domäne zu Woche 52

- **Unerwünschte Ereignisse:**

- UE [insgesamt und nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugter Begriff (PT) nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)]
- Schwerwiegendes UE (SUE)
- Schwere UE
- UE, die zum Therapieabbruch führen
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)

Eine tabellarische Zusammenfassung findet sich in Tabelle 4-B.

Tabelle 4-B: Ausmaß des Zusatznutzens von Elafibranor gegenüber Placebo auf Endpunktebene

Endpunkt	Effektschätzer [95%-Konfidenzintervall (KI)] Elafibranor vs. Placebo	Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtmortalität (Sicherheits-Population)	Relatives Risiko (RR) [95 %-KI]: 2,48 [0,70; 50,70] ^a	Gesamtmortalität Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität (jeweils zu Woche 52)		
Biochemisches Ansprechen auf die Behandlung definiert als AP < 1,67 × ULN und TB ≤ ULN und AP-Senkung ≥ 15 % (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 13,50 [3,42; 53,22] ^a	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Elafibranor
AP < 1,67 × ULN (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 5,89 [2,51; 13,79] ^a	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Elafibranor
AP-Senkung ≥ 15 % (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 5,64 [2,97; 10,74] ^a	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Elafibranor
TB ≤ ULN (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 1,04 [0,95; 1,15] ^a	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Zusatznutzen nicht belegt
Klinisch bedeutsame Verbesserung des PBC Worst Itch NRS (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 1,19 [0,70; 2,02] ^a	Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome Zusatznutzen nicht belegt
Klinisch bedeutsame Verschlechterung des PBC	RR [95 %-KI]: 1,86 [0,74; 4,72] ^a	Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Effektschätzer [95%-Konfidenzintervall (KI)] Elafibranor vs. Placebo	<u>Endpunktkategorie</u> Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Worst Itch NRS (ITT-Population)		
Klinisch bedeutsame Verbesserung des 5D-Itch Total Score (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 1,19 [0,85; 1,68] ^a	<u>Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome</u> Zusatznutzen nicht belegt
Klinisch bedeutsame Verschlechterung des 5D-Itch Total Score (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 1,20 [0,69; 2,08] ^a	<u>Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome</u> Zusatznutzen nicht belegt
Klinisch bedeutsame Verbesserung des EQ-5D VAS (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 1,78 [> 1,00; 3,18] ^a	<u>Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome</u> Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Elafibranor
Klinisch bedeutsame Verschlechterung des EQ-5D VAS (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 1,42 [0,72; 2,80] ^a	<u>Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome</u> Zusatznutzen nicht belegt
Klinisch bedeutsame Verbesserung des ESS (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 1,03 [0,65; 1,61] ^a	<u>Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome</u> Zusatznutzen nicht belegt
Klinisch bedeutsame Verschlechterung des ESS (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 1,18 [0,70; 2,00] ^a	<u>Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome</u> Zusatznutzen nicht belegt
Klinisch bedeutsame Verbesserung des PROMIS Fatigue Short Form 7a T-Scores (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 1,00 [0,65; 1,52] ^a	<u>Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome</u> Zusatznutzen nicht belegt
Klinisch bedeutsame Verschlechterung des PROMIS Fatigue Short Form 7a T-Scores (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 0,97 [0,49; 1,92] ^a	<u>Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome</u> Zusatznutzen nicht belegt
Lebensqualität (jeweils zu Woche 52)		
Klinisch bedeutsame Verbesserung des PBC-40 Jucken (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 1,67 [1,02; 2,73] ^a	<u>Lebensqualität</u> Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Elafibranor
Klinisch bedeutsame Verschlechterung des PBC-40 Jucken (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 0,75 [0,40; 1,38] ^a	<u>Lebensqualität</u> Zusatznutzen nicht belegt
Klinisch bedeutsame Verbesserung des PBC-40 Symptome (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 0,64 [0,36; 1,12] ^a	<u>Lebensqualität</u> Zusatznutzen nicht belegt
Klinisch bedeutsame Verschlechterung des PBC-40 Symptome (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 1,94 [0,77; 4,89] ^a	<u>Lebensqualität</u> Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Effektschätzer [95%-Konfidenzintervall (KI)] Elafibranor vs. Placebo	<u>Endpunktkategorie</u> Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Klinisch bedeutsame Verbesserung des PBC-40 Fatigue (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 1,03 [0,64; 1,65] ^a	<u>Lebensqualität</u> Zusatznutzen nicht belegt
Klinisch bedeutsame Verschlechterung des PBC-40 Fatigue (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 1,01 [0,55; 1,85] ^a	<u>Lebensqualität</u> Zusatznutzen nicht belegt
Klinisch bedeutsame Verbesserung des PBC-40 kognitive Funktion (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 1,03 [0,65; 1,61] ^a	<u>Lebensqualität</u> Zusatznutzen nicht belegt
Klinisch bedeutsame Verschlechterung des PBC-40 kognitive Funktion (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 1,70 [0,92; 3,16] ^a	<u>Lebensqualität</u> Zusatznutzen nicht belegt
Klinisch bedeutsame Verbesserung des PBC-40 emotionale Domäne (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 1,14 [0,80; 1,63] ^a	<u>Lebensqualität</u> Zusatznutzen nicht belegt
Klinisch bedeutsame Verschlechterung des PBC-40 emotionale Domäne (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 0,91 [0,56; 1,49] ^a	<u>Lebensqualität</u> Zusatznutzen nicht belegt
Klinisch bedeutsame Verbesserung des PBC-40 soziale Domäne (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 1,23 [0,75; 2,02] ^a	<u>Lebensqualität</u> Zusatznutzen nicht belegt
Klinisch bedeutsame Verschlechterung des PBC-40 soziale Domäne (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 0,82 [0,49; 1,38] ^a	<u>Lebensqualität</u> Zusatznutzen nicht belegt
Verträglichkeit		
<i>Gemeinsame Doppelblindphase bis zu Woche 52</i>		
UE (Sicherheits-Population)	RR [95 %-KI]: 1,08 [0,97; 1,19] ^a	<u>Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
SUE (Sicherheits-Population)	RR [95 %-KI]: 0,88 [0,31; 2,51] ^a	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zum ersten schweren UE (Sicherheits-Population)	RR [95 %-KI]: 0,88 [0,31; 2,51] ^a	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führen (Sicherheits-Population)	RR [95 %-KI]: 1,35 [0,45; 4,04] ^a	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Effektschätzer [95%-Konfidenzintervall (KI)] Elafibranor vs. Placebo	Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Alle UESI (Sicherheits-Population)	RR [95 %-KI]: 1,29 [0,70; 2,38] ^a	<u>Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
UESI: Gewichtszunahme um mehr als 5 % gegenüber dem Studienbeginn	RR [95 %-KI]: 1,08 [0,55; 2,11] ^a	<u>Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (Sicherheits-Population)	RR [95 %-KI]: 1,70 [1,06; 2,72] ^a	<u>Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
<i>Gesamte Doppelblindphase</i>		
UE (Sicherheits-Population)	RR [95 %-KI]: 1,06 [0,97; 1,17] ^a	<u>Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
SUE (Sicherheits-Population)	RR [95 %-KI]: 0,77 [0,32; 1,88] ^a	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zum ersten schweren UE (Sicherheits-Population)	RR [95 %-KI]: 0,90 [0,35; 2,30] ^a	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führen (Sicherheits-Population)	RR [95 %-KI]: 1,08 [0,40; 2,95] ^a	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
Alle UESI (Sicherheits-Population)	RR [95 %-KI]: 1,12 [0,66; 1,92] ^a	<u>Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
UESI: Gewichtszunahme um mehr als 5 % gegenüber dem Studienbeginn	RR [95 %-KI]: 1,12 [0,59; 2,09] ^a	<u>Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (Sicherheits-Population)	RR [95 %-KI]: 1,69 [1,08; 2,64] ^a	<u>Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
a: RR [95%-KI] aus unstratifiziertem Modell mit Normalapproximation. AP: Alkalische Phosphatase; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; ESS: Epworth-Schläfrigkeitsskala; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NRS: Numeric Rating Scale; PBC: Primär biliäre Cholangitis; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; TB: Gesamtbilirubin; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; ULN: Oberer Grenzwert (upper limit of normal); VAS: Visuelle Analogskala		

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Mortalität

Gesamtmortalität

Die Gesamtmortalität ist als Eintreten des Todes aus jeglicher Ursache operationalisiert. Die AM-NutzenV beschreibt die Verlängerung des Überlebens als patientenrelevanten therapeutischen Effekt (BMJ 2023).

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

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

Morbidität

Morbidität zu wichtigen Laborparametern

Biochemisches Ansprechen auf die Behandlung zu Woche 52

Das biochemische Ansprechen auf die Behandlung zu Woche 52 ist in der Studie ELATIVE definiert als Erreichen eines $AP < 1,67 \times ULN$ und $TB \leq ULN$ und AP-Senkung $\geq 15 \%$. Zudem werden die einzelnen Parameter des zusammengesetzten Endpunkts betrachtet. Bilirubin und AP gehören zu den wichtigsten biochemischen Markern, die bei Patienten mit PBC verwendet werden. Es hat sich gezeigt, dass Bilirubin ein Indikator für fortgeschrittene Krankheitsstadien ist, während AP das Langzeitergebnis und das Risiko für zukünftige Ereignisse genauer vorhersagen kann. Erhöhte AP-Werte sind zudem ein Marker für eine Cholestase (Kowdley 2021). Die Bewertung von Laborparametern bei der PBC ist in der Praxis gängig und wird in den Leitlinien empfohlen. Die Parameter geben Auskunft zum Therapieansprechen und sind zudem ein prognostischer Faktor (Peck-Radosavljevic et al. 2023). Darüber hinaus gehen die Laborparameter auch in Prognose-Modelle zur Vorhersage der Mortalität oder der Erforderlichkeit einer Lebertransplantation ein (United Kingdom [UK]-PBC Score und GLOBE Score), die im Anwendungsgebiet anerkannt sind. Damit ist das Ansprechen auf die Behandlung zu Woche 52 unmittelbar patientenrelevant und als Verbesserung des Gesundheitszustands und Verkürzung der Krankheitsdauer entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV sowie des § 3 des Kapitel 5 der Verfo ein patientenrelevanter Endpunkt (BMJ 2023; G-BA 2024c).

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

Bis zum Ende der Doppelblindphase zeigten 55 (50,9 %) der Patienten im Elafibranor-Arm und 2 (3,8 %) der Patienten im Placebo-Arm ein biochemisches Ansprechen auf die Behandlung zu Woche 52 definiert als $AP < 1,67 \times ULN$ und $TB \leq ULN$ und AP-Senkung $\geq 15 \%$. Das Risiko

eines Therapieansprechens war statistisch signifikant erhöht (RR [95 %-KI] 13,50 [3,42; 53,22]). Auch für die Einzelkomponenten $AP < 1,67 \times ULN$ und $AP\text{-Senkung} \geq 15\%$ zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für Elafibranor mit einer RR [95 %-KI] 5,89 [2,51; 13,79] und RR [95 %-KI] 5,64 [2,97; 10,74]. Eine $TB \leq ULN$ zeigten 102 (94,4 %) der Patienten im Elafibranor-Arm und 48 (90,6 %) der Patienten im Placebo-Arm; der Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant unterschiedlich (RR [95 %-KI] 1,04 [0,95; 1,15]).

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

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

Morbidität zu Juckreiz

Ein großer Teil der Patienten mit PBC haben Juckreiz (Pruritus) (Martin et al. 2019). Der Juckreiz kann stark sein und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigen. Da der Juckreiz mit dem zirkadianen Rhythmus schwankt und nachts oft schlimmer ist, können Patienten mit PBC auch unter einer verminderten Schlafqualität leiden, was zu erhöhter Müdigkeit (Fatigue) und einer weiteren Beeinträchtigung der Lebensqualität führt. Kratzen bringt wenig bis gar keine Linderung, und intensives Kratzen kann zu schweren Hautschäden führen (Martin et al. 2019). Die Verminderung der Intensität des Juckreiz führt zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität der Patienten und ist somit gemäß 5. Kapitel § 3 Abs. 1 der Verfo des G-BA patientenrelevant (G-BA 2024c).

PBC Worst Itch NRS

Der PBC Worst Itch NRS ist ein krankheitsspezifisches Instrument zur Messung der Intensität des Juckreizes, der von den Studienteilnehmern ausgefüllt wird. Der PBC Worst Itch NRS misst den unmittelbar patientenrelevanten Juckreiz und ist damit als Verbesserung des Gesundheitszustands und Verkürzung der Krankheitsdauer entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV sowie des § 3 des Kapitel 5 der Verfo ein patientenrelevanter Endpunkt (BMJ 2023; G-BA 2024c).

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

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

5D-Itch total Score

Der 5D-Itch total Score ist ein valides Instrument, um den Juckreiz der Patienten zu messen. Der 5D-Itch total Score misst den unmittelbar patientenrelevanten Juckreiz und ist damit als Verbesserung des Gesundheitszustands und Verkürzung der Krankheitsdauer entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV sowie des § 3 des Kapitel 5 der VerfO ein patientenrelevanter Endpunkt (BMJ 2023; G-BA 2024c).

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

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

Morbidität zum Gesundheitszustand

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

Die EQ-5D VAS stellt ein allgemeines quantitatives Maß für die Gesundheit eines Patienten entsprechend seiner eigenen Beurteilung dar. Die EQ-5D VAS misst eine Veränderung des Gesundheitszustands und ist damit als Verbesserung des Gesundheitszustands und Verkürzung der Krankheitsdauer entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV sowie des § 3 des Kapitel 5 der VerfO ein patientenrelevanter Endpunkt (BMJ 2023; G-BA 2024c).

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

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

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

Morbidität zur Fatigue

Epworth-Schläfrigkeitsskala (ESS)

Die ESS ist ein Instrument und bewertet die „Tagesschläfrigkeit“ und damit die Auswirkungen von Fatigue auf die täglichen Aktivitäten. Bei Patienten mit PBC ist Fatigue ein häufiges Symptom, welches zu Beeinträchtigungen im alltäglichen Leben führt. Die ESS misst die unmittelbar patientenrelevante Fatigue und ist damit als Verbesserung des Gesundheitszustands und Verkürzung der Krankheitsdauer entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV sowie des § 3 des Kapitel 5 der Verfo ein patientenrelevanter Endpunkt (BMJ 2023; G-BA 2024c).

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

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

PROMIS Fatigue Short Form 7a T-Score

Der PROMIS Fatigue Short Form 7a T-Score bietet umfassende Einblicke in die Auswirkungen der Fatigue auf die täglichen Aktivitäten der Patienten und ein weiteres Instrument zur Messung der Fatigue. Der PROMIS Fatigue Short Form 7a T-Score misst die unmittelbar patientenrelevante Fatigue und ist damit als Verbesserung des Gesundheitszustands und Verkürzung der Krankheitsdauer entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV sowie des § 3 des Kapitel 5 der Verfo ein patientenrelevanter Endpunkt (BMJ 2023; G-BA 2024c).

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

PBC-40

Der PBC-40-Fragebogen ist ein anerkanntes und validiertes Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei PBC-Patienten. Der PBC-40 misst verschiedene Aspekte der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei Patienten mit PBC und ist damit als Verbesserung der Lebensqualität entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV sowie des § 3 des Kapitel 5 der Verfo ein patientenrelevanter Endpunkt (BMJ 2023; G-BA 2024c).

PBC-40 Jucken

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

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

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

PBC-40 Symptome

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

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

PBC-40 Fatigue

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

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

PBC-40 kognitive Funktion

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

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

PBC-40 emotionale Domäne

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

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

PBC-40 soziale Domäne

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

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

Verträglichkeit

UE

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

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

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

SUE

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

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

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

Schwere UE

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

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

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

UE, die zum Therapieabbruch führen

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

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

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

UE nach SOC und PT

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

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

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

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

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

*UE von besonderem Interesse (UESI)**Alle UESI*

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

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

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

UESI: Gewichtszunahme um mehr als 5 % gegenüber dem Studienbeginn

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

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

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

Gesamtfazit des Zusatznutzens

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

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

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

Für den Lebensqualitätsendpunkt PBC-40 Jucken zeigte Elafibranor einen statistisch signifikanten Vorteil für die Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zu Placebo. Für die Verschlechterung um mindestens 15 % der Skalenspannweite für

den PBC-40 Jucken und für die anderen Domänen des PBC-40 für sowohl die Verbesserung als auch die Verschlechterung ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. In der Gesamtschau der Lebensqualität wird ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Elafibranor gegenüber Placebo in dieser Kategorie abgeleitet.

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

Somit ergibt sich insgesamt unter Abwägung der Nutzen- und Schadensaspekte für die Behandlung der PBC in Verbindung mit UDCA bei Erwachsenen, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen, oder als Monotherapie bei Erwachsenen, die UDCA nicht vertragen, ein beträchtlicher Zusatznutzen für Elafibranor im Vergleich zu Placebo. Dieser begründet sich in einem beträchtlichen Vorteil im Therapieansprechen, der von Verbesserungen im Ausmaß gering im Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und der Lebensqualität (PBC-40 Jucken) und einem günstigen Verträglichkeitsprofil begleitet ist.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Mit dem hier vorgelegten Nutzendossier wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens des Wirkstoffs Elafibranor in der Indikation „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“ dargestellt.

Elafibranor ist seit dem 19.09.2024 zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen (Das Europäische Parlament und Der Rat der Europäischen Union 2000; Europäische Kommission 2024). Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen im Zusammenhang mit einer zVT sind nicht erforderlich.

Die Darstellung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Elafibranor erfolgt basierend auf einer durch einer systematischen Literatur- und Studienregisterrecherche identifizierten RCT.

Patientenpopulationen

Die Patientenpopulation umfasst entsprechend der Zulassung von Elafibranor Erwachsene mit PBC, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen oder UDCA nicht vertragen (Tabelle 4-C).

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Elafibranor. Gemäß Fachinformation ist das Dosierungsschema von Elafibranor einmal täglich 80 mg peroral in Monotherapie.

Die Behandlung mit Elafibranor bei PBC-Patienten kann auch in Kombination erfolgen, wenn diese nicht ausreichend auf UDCA ansprechen, und erfolgt dabei zusätzlich zur UDCA-Therapie.

Vergleichstherapie

Gemäß den Vorgaben des G-BA zur zVT (G-BA 2024a) und den darauf basierenden Festlegungen in Abschnitt 3.1. von Modul 3 wurde als Einschlusskriterium für Studien Placebo als Vergleichstherapie definiert.

Die Behandlung mit Placebo bei PBC-Patienten, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen, erfolgt dabei zusätzlich zur UDCA-Therapie.

War in einer Studie eines der Einschlusskriterien hinsichtlich Intervention oder Vergleichstherapie verletzt, wurde die Studie aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Aufgrund des Orphan Drug Status von Elafibranor müssen Nachweise über den medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur Vergleichstherapie gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V nicht erbracht werden.

Endpunkte

Es müssen verwertbare Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien

- Mortalität
- Morbidität / Symptomatik
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Unerwünschte Ereignisse

innerhalb der in Betracht kommenden Studien berichtet werden.

Gemäß § 2 Absatz 3 und 4 der AM-NutzenV besteht der Zusatznutzen eines Arzneimittels aus einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt. Dieser liegt vor, wenn gegenüber der zVT eine Verbesserung des Gesundheitszustands, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung des Überlebens, eine Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht wird (BMJ 2023).

Studientyp

RCTs sind mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden. Da die genannten Endpunkte im Rahmen von RCT beurteilt werden können, wird der Studientyp auf RCT beschränkt, um die größte Ergebnissicherheit zu gewährleisten.

Studiendauer

Da es sich bei der PBC um eine chronische Erkrankung handelt, werden nur Studien mit einer Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen betrachtet.

Datenquellen

Zur Darstellung der Ergebnisse sowie zur Bewertung des Verzerrungspotenzials von Studien ist es erforderlich, dass die notwendigen Informationen so umfassend wie möglich vorliegen. Daher wurden nur Studien eingeschlossen, zu denen die Ergebnisse in Form einer Originalpublikation, eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister oder eines Studienberichts vorlagen. Ausgeschlossen wurden Studien, zu denen lediglich Berichte in Form von Abstracts, Kongressbeiträgen oder Postern oder in ähnlicher, unvollständiger Form vorlagen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um diejenigen Studien zu identifizieren, welche für die Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargelegten Fragestellungen geeignet sind. Die Selektionskriterien beziehen sich auf die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, auf Studienendpunkte sowie das Studiendesign, Publikationstyp und die Studiendauer; eine Übersicht findet sich in Tabelle 4-C.

Bei der jeweiligen Fragestellung wurde das Einschlusskriterium als erfüllt angesehen, wenn es bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patienten zutraf bzw. eine separate Auswertung der relevanten Population vorlag (IQWiG 2023).

Tabelle 4-C: Ein- und Ausschlusskriterien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Elafibranor

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	Ausschlusskriterium
E1 ^a Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit PBC, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen oder die UDCA nicht vertragen	Tierstudien, gesunde Probanden, Patienten, die UDCA noch nicht erhalten haben und die ausreichend auf UDCA ansprechen
E2 ^a Intervention	Elafibranor Tablette in der zugelassenen Dosierung: Einmal täglich 80 mg per oral. Für Patienten, die auf UDCA nicht ausreichend ansprechen in Kombination mit UDCA	Anwendung des Wirkstoffs außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets
E3 ^a Vergleichstherapie	Placebo Für Patienten, die auf UDCA nicht ausreichend ansprechen in Kombination mit UDCA	Andere Vergleichstherapien
E4 Studienendpunkte	Es werden Ergebnisse zu mindestens einem der patientenrelevanten Endpunkte aus den folgenden Kategorien berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität / Symptomatik • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse 	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten dargestellt
E5 Studiendesign	RCT	Präklinische <i>in vitro</i> - und <i>in vivo</i> -Studien, nicht randomisierte und/ oder nicht kontrollierte Studien
E6 Publikationstyp	Verfügbares Dokument (Vollpublikation, Studienbericht oder Registereintrag etc.), das entsprechend den Kriterien des CONSORT-Statements genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält	Abstracts, narrative Reviews, Letter, Kommentare und andere Sekundärpublikationen Mehrfachpublikationen Nicht den CONSORT Kriterien entsprechende Publikationen Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse
E7 Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	< 24 Wochen
E8 Sprache	Deutsch oder Englisch	Andere Sprachen

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	Ausschlusskriterium
<p>a: Das Einschlusskriterium wurde als erfüllt angesehen, wenn es bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patienten zutraf bzw. eine separate Auswertung der relevanten Population vorlag (IQWiG 2023). CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; mg: Milligramm; PBC: Primär biliäre Cholangitis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UDCA: Ursodeoxycholsäure</p>		

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt

werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche soll Studien identifizieren, die zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellung geeignet sind. Gesucht wurde nach RCT, die Elafibranor in der zugelassenen Dosierung und Darreichungsform untersuchen, um das Ausmaß des Zusatznutzens nachzuweisen.

Die Recherche wurde in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (Embase) und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Für jede einzelne Datenbank wurde eine individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Der Suchzeitraum und die Sprache wurden nicht eingeschränkt. Die individuellen Suchstrategien, inklusive der aus jedem Suchschritt resultierenden Treffer, sind in Anhang 4-A dokumentiert. Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellung geeigneten Studien sind in Abschnitt 4.2.2 dargestellt. Der Prozess der Selektion ist in Abschnitt 4.2.3.5 beschrieben. Die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

Der Informationsstand der Recherche bezieht sich auf den 19.08.2024. Alle bibliografischen Literaturrecherchen wurden über die internetbasierte Plattform OvidSP (<http://ovidsp.ovid.com/>) durchgeführt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Um in der Suche alle verfügbaren Studiendaten mit dem zu bewertenden Arzneimittel Elafibranor für die frühe Nutzenbewertung zu berücksichtigen, wurde eine Studienregister-suche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien in folgenden medizinischen Studienregistern durchgeführt:

- Clinicaltrials.gov
- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal, Suchportal der World Health Organization (WHO)
- European Union Clinical Trials Register (EU-CTR)

Der Informationsstand bezieht sich auf den 19.08.2024. Die einzelnen Suchstrategien für jede Datenbankabfrage sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Zusätzlich wurde in den Studienergebnisdatenbanken

- Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA)
- Arzneimittel-Informationssystem (AMIS)

nach Ergebnisberichten zu relevanten Studien gesucht, die bereits anderweitig identifiziert wurden.

Die Selektion der zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellung geeigneten Studien ist in Abschnitt 4.2.3.5 beschrieben. Die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Entsprechend der Vorgaben wurde auf der Internetseite des G-BA nach Dokumenten aus der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu bereits anderweitig identifizierten relevanten Studien gesucht. Es wurden die Module 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, Nutzenbewertungen sowie G-BA Beschlüsse einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation nach anderweitig, nicht verfügbaren Daten zu Studienmethodik und -ergebnissen geprüft.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die durch die bibliografische Literaturrecherche (Abschnitt 4.2.3.2), Abfrage der Studienregister und Studienergebnisdatenbanken (Abschnitt 4.2.3.3) und Suche auf der Internetseite des G-BA (Abschnitt 4.2.3.4) identifizierten Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien zum Ein- und Ausschluss relevanter Studien (siehe Tabelle 4-C) von zwei unabhängigen Personen selektiert. Auf Basis aller verfügbaren Informationen (Titel, Abstract und Volltext bzw. Studienregistereintrag und eventuell darin hinterlegte Dokumente) wurden Studien bei Erfüllung aller Kriterien als relevant eingestuft, oder bei Nichterfüllung eines oder mehrerer Kriterien, begründet ausgeschlossen. Bei Diskrepanzen im Selektionsprozess wurde die Einschätzung einer unabhängigen dritten Person in die Selektion einbezogen.

Die Selektion nach den einzelnen relevanten Endpunkten fand erst auf Volltextbasis statt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und

zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials dargestellter Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen in Studienberichten und Vollpublikationen. Auf Studienebene wurden potenzielle endpunktübergreifende Verzerrungen bezüglich der Erzeugung der Randomisierungssequenz, der Verdeckung der Gruppenzuteilung, der Verblindung von Patienten und behandelnden Personen, einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung oder sonstiger Aspekte untersucht. Für jeden patientenrelevanten Endpunkt wurden außerdem potenzielle Verzerrungen bezüglich der Verblindung der Endpunkterheber, der Umsetzung des ITT-Prinzips, einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung oder sonstiger Aspekte untersucht.

Das Verzerrungspotenzial wurde gemäß Verfahrensordnung für jeden genannten Aspekt den Kategorien hoch oder niedrig zugeordnet und tabellarisch zusammengefasst. Dabei wurde das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft, wenn sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage möglicherweise verändern würden. Dies führte jedoch nicht zum Ausschluss der betroffenen Studie bzw. des betroffenen Endpunkts aus der Analyse. Auf der anderen Seite liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte. Die Klassifikation des Verzerrungspotenzials diente zur Diskussion der Einschätzung der Ergebnissicherheit.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Charakteristika dargestellter Studien, der Interventionen und der Studienpopulationen sowie die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext werden in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Darüber hinaus werden für diese Studien Anhang 4-E detaillierte Informationen zu Studienziel, Methodik und Studienresultaten gemäß den Punkten 2b bis 14 des CONSORT-Statements tabellarisch dargestellt. Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart abgebildet.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Für die Charakterisierung der untersuchten Patientenpopulation der Studie ELATIVE werden die folgenden demografischen wie auch krankheitsspezifischen Charakteristika berücksichtigt:

Tabelle 4-D: Dargestellte Patientencharakteristika der Studie ELATIVE

Patientencharakteristikum	Studie ELATIVE
Alter bei der Randomisierung	✓
Geschlecht	✓

Patientencharakteristik	Studie ELATIVE
Ethnische Zugehörigkeit	✓
Geografische Region	✓
Body-Mass-Index (BMI)	✓
UDCA-Behandlung	✓
Frühere Obeticholsäure (OCA)-Behandlung	✓
AP > 3 × ULN	✓
TB > ULN	✓
TB > ULN oder Albumin (ALB) < Unterer Grenzwert (Lower Limit of Normal, LLN)	✓
TB > 0,6 × ULN	✓
AP > 3 × ULN oder TB > ULN	✓
PBC Worst Itch NRS Score ≥ 4 [1]	✓
Zirrhosis, definiert durch Lebersteifigkeit ≥ 16,9 Kilopascal (kPa) [2] und/oder Zirrhose in der Histologie	✓
Fortgeschrittenes Krankheitsstadium, definiert als Lebersteifigkeit > 10 kPa [2] und/oder Brückenfibrose oder Zirrhose in der Histologie	✓
Merkmale beziehen sich auf den Studienbeginn. [1] Gemittelt über die 14 Tage vor der Randomisierung. [2] Ermittelt durch Fibroscan (transiente Elastographie). ALB: Albumin; AP: Alkalische Phosphatase; BMI: Body-Mass-Index; kPa: Kilopascal; LLN: Unterer Grenzwert (lower limit of normal); NRS: Numeric Rating Scale; OCA: Obeticholsäure; PBC: Primär biliäre Cholangitis; TB: Gesamtbilirubin; UDCA: Ursodeoxycholsäure; ULN: Oberer Grenzwert (upper limit of normal)	

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Elafibranor werden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte berücksichtigt:

Tabelle 4-E: Patientenrelevante Endpunkte der Studie ELATIVE

Endpunktkategorie/Endpunkte	Studie ELATIVE
Mortalität	
Gesamtmortalität	✓
Morbidität	
Biochemisches Ansprechen auf die Behandlung zu Woche 52 definiert als AP < 1,67 × ULN und TB ≤ ULN und AP-Senkung ≥ 15 % (und alle Einzelkomponenten des zusammengesetzten Endpunkts)	✓
Klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung des PBC Worst Itch NRS bei der ITT-Population zu Woche 52 bei der ITT-Population	✓
Veränderung gegenüber Studienbeginn des PBC Worst Itch NRS bis zu Woche 52 bei der ITT-Population und der Pruritus ITT-Population	✓
Klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung des 5D-Itch Total Score zu Woche 52 bei der ITT-Population	✓

Endpunktkategorie/Endpunkte	Studie ELATIVE
Veränderung gegenüber Studienbeginn des 5D-Itch Total Score bis zu Woche 52 bei der ITT-Population	✓
Klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung der EQ-5D VAS zu Woche 52 bei der ITT-Population	✓
Veränderung gegenüber Studienbeginn der EQ-5D VAS bis zu Woche 52 bei der ITT-Population	✓
Klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung der ESS zu Woche 52 bei der ITT-Population	✓
Veränderung gegenüber Studienbeginn des ESS bis zu Woche 52 bei der ITT-Population	✓
Klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung des PROMIS Fatigue Short Form 7a T-Score zu Woche 52 bei der ITT-Population	✓
Veränderung gegenüber Studienbeginn des PROMIS Fatigue Short Form 7a T-Score bis zu Woche 52 bei der ITT-Population	✓
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung des PBC-40 (Jucken, Symptome, Fatigue, kognitive Funktion, emotionale und soziale Domäne) zu Woche 52 bei der ITT-Population	✓
Veränderung gegenüber Studienbeginn des PBC-40 (Jucken, Symptome, Fatigue, kognitive Funktion, emotionale und soziale Domäne) bis zu Woche 52 bei der ITT-Population	✓
Verträglichkeit	
UE	✓
SUE	✓
Schwere UE	✓
UE, die zum Therapieabbruch führen	✓
Tödliche UE	✓ [1]
UE nach SOC und PT	✓
SUE nach SOC und PT	✓
Schwere UE nach SOC und PT	✓
UE, die zum Therapieabbruch führen, nach SOC und PT	✓
UESI, die nach Kategorien und Subkategorien wie folgt definiert sind: <ul style="list-style-type: none"> • Kreatinphosphokinase (CPK)-Erhöhungen von schwerer Intensität oder solche, die zum dauerhaften Absetzen des Studienmedikaments führen • Muskelverletzungs-Symptome von schwerer Intensität entsprechend: <ul style="list-style-type: none"> ○ Muskelschmerzen oder Myalgie ○ Muskelkrämpfe oder Tremor ○ Muskelschwäche • Transaminasenerhöhungen gegenüber dem Ausgangswert, die schwer sind oder zum dauerhaften Absetzen des Studienmedikaments führen • Autoimmun-Hepatitis • Schwere Leberschäden, die folgenden Ereignissen entsprechen: 	✓

Endpunktkategorie/Endpunkte	Studie ELATIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Hepatische Schädigung ○ Hepatische Beeinträchtigung ○ Hepatisches Versagen ● Gastrointestinale Symptome von schwerer Intensität entsprechend: <ul style="list-style-type: none"> ○ Abdominaler Schmerz ○ Verstopfung ○ Diarrhöe ○ Übelkeit ○ Verminderter Appetit ○ Erbrechen ○ Akute Cholezystitis ○ Akute Bauchspeicheldrüsenentzündung ● Fatigue und Asthenie von schwerer Intensität ● Erhöhungen des Serumkreatinins, die schwer sind oder zum dauerhaften Absetzen des Studienmedikaments führen ● Nierenschädigungsereignisse von mittlerer oder schwerer Intensität entsprechend: <ul style="list-style-type: none"> ○ Nierenschädigung ○ Nierenversagen ○ Beeinträchtigung der Nierenfunktion ○ Nierenkolik ● Neurologische Anomalien von mittlerer bis schwerer Intensität entsprechend: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tremor ○ Ataxie ○ Faszikulationen ● Parkinson-Krankheit oder Parkinsonismus ● Periphere Ödeme von mittlerer bis schwerer Intensität ● Gewichtszunahme von mehr als 5 % gegenüber dem Studienbeginn ● Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) entsprechend: <ul style="list-style-type: none"> ○ Nicht-tödlicher Myokardinfarkt/instabile Angina pectoris ○ Nicht-tödlicher Schlaganfall ○ Instabile Angina pectoris ○ Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz ○ Koronare Revaskularisierung (Bypass oder perkutane Koronarintervention) ● Schwangerschaft 	
Schwerwiegende UESI Kategorien und Subkategorien siehe unter UESI	✓
Schwere UESI Kategorien und Subkategorien siehe unter UESI	✓
<p>[1]: Darstellung als Wirksamkeitsendpunkt Gesamtmortalität in der Kategorie Mortalität und Darstellung nach SOC und PT in Anhang 4-G, Tabelle 4-88.</p> <p>AP: Alkalische Phosphatase; CPK: Kreatinphosphokinase; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; ESS: Epworth-Schlaftrigkeitsskala; ITT: Intention to treat; MACE: Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NRS: Numeric Rating Scale; PBC: Primär biliäre Cholangitis; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; PT: Bevorzugter Begriff nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA;</p>	

Endpunktkategorie/Endpunkte	Studie ELATIVE
SUE: Schwerwiegendes UE; TB: Gesamtbilirubin; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; ULN: Oberer Grenzwert (upper limit of normal); VAS: Visuelle Analogskala	

Alle aufgeführten Zielgrößen stellen aus Sicht der Ipsen Pharma GmbH patientenrelevante Endpunkte dar und werden für die Quantifizierung des Zusatznutzens von Elafibranor herangezogen.

Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte

Mortalität

Endpunkt: Gesamtüberleben

Die Gesamtmortalität ist als Eintreten des Todes aus jeglicher Ursache operationalisiert. Die Validität dieses Endpunkts ist durch die eindeutige und objektive Definition gegeben. Die AM-NutzenV beschreibt die Verlängerung des Überlebens als patientenrelevanten therapeutischen Effekt (BMJ 2023).

Morbidität

Morbidität zu wichtigen Laborparametern

Endpunkt: Biochemisches Ansprechen auf die Behandlung zu Woche 52

Das biochemische Ansprechen auf die Behandlung zu Woche 52 ist definiert als Erreichen eines $AP < 1,67 \times ULN$ und $TB \leq ULN$ und $AP\text{-Senkung} \geq 15\%$. Zudem werden die einzelnen Parameter des zusammengesetzten Endpunkts betrachtet.

Bilirubin und AP gehören zu den wichtigsten biochemischen Markern, die bei Patienten mit PBC verwendet werden. Es konnte gezeigt werden, dass Bilirubin ein Indikator für fortgeschrittene Krankheitsstadien ist, während AP das Langzeitergebnis und das Risiko für zukünftige Ereignisse genauer vorhersagen kann. Erhöhte AP-Werte sind zudem ein Marker für eine Cholestase (Kowdley 2021). Verschiedene Publikationen konnten einen signifikanten Vorteil zwischen gutem biochemischen Ansprechen und Überleben zeigen (Corpechot et al. 2008; Kuiper et al. 2009; Momah et al. 2012; Parés et al. 2006).

Es gibt verschiedene Grenzwerte des AP-Wertes. In der Studie ELATIVE wurde für das biochemische Ansprechen der primäre Endpunkt als $AP < 1,67 \times ULN$ und $TB \leq ULN$ und $AP\text{-Abnahme} \geq 15\%$ definiert (Ipsen Pharma SAS 2023). Darüber hinaus wurden im Studienbericht alternative Ansprechkriterien (nach den anerkannten Paris I-, Paris II-Rotterdam-, Mayo II-Kriterien) untersucht.

Die Bewertung von Laborparametern bei der PBC ist in der Praxis gängig und wird in den Leitlinien empfohlen. Die Parameter geben Auskunft zum Therapieansprechen und sind zudem ein prognostischer Faktor (Peck-Radosavljevic et al. 2023). Darüber hinaus gehen die Laborparameter auch in Prognose-Modelle zur Vorhersage der Mortalität oder der Erforderlichkeit

einer Lebertransplantation ein (UK-PBC Score und GLOBE Score), die im Anwendungsgebiet anerkannt sind.

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

Morbidität zu Juckreiz

Ein großer Teil der Patienten mit PBC haben Juckreiz (Pruritus) (Martin et al. 2019). Der Juckreiz kann stark sein und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigen. Da der Juckreiz mit dem zirkadianen Rhythmus schwankt und nachts oft schlimmer ist, können Patienten mit PBC auch unter einer verminderten Schlafqualität leiden, was zu erhöhter Müdigkeit (Fatigue) und einer weiteren Beeinträchtigung der Lebensqualität führt. Kratzen bringt wenig bis gar keine Linderung, und intensives Kratzen kann zu schweren Hautschäden führen (Martin et al. 2019). Die Verminderung der Intensität des Juckreiz führt zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität der Patienten und ist somit gemäß 5. Kapitel § 3 Abs. 1 der Verfo des G-BA patientenrelevant (G-BA 2024c). In der Studie ELATIVE wird anhand verschiedener Instrumente die Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität in diesem Zusammenhang untersucht.

Endpunkt: PBC Worst Itch NRS

Der PBC Worst Itch NRS ist ein krankheitsspezifisches Instrument zur Messung der Intensität des Juckreizes, der von den Studienteilnehmern ausgefüllt wird. Er basiert auf 24-Stunden- und 7-Tage-Aufzeichnungen und fordert die Patienten auf, die Intensität ihres schlimmsten Juckreizes auf einer 11-stufigen Skala von 0 (kein Juckreiz) bis 10 (schlimmster Juckreiz vorstellbar) zu bewerten (Ipsen Pharma SAS 2022). Höhere Punktzahlen spiegeln eine Verschlechterung wider, während niedrigere Punktzahlen Verbesserung bedeuten.

In der Studie ELATIVE ist der PBC Worst Itch NRS als wichtiger sekundärer Endpunkt präspezifiziert, für den vom Dossier abweichende Analysen präspezifiziert waren. Die Analysen für dieses Dossier werden unter randomisierten Patienten, die eine Bewertung zu Studienbeginn und mindestens eine Bewertung nach Studienbeginn haben, durchgeführt. Zu allen Erhebungszeitpunkten werden Rücklaufquoten dargestellt. Als Schwellenwert für eine klinisch relevante Veränderung (Verbesserung bzw. Verschlechterung) der Morbidität mittels PBC Worst Itch NRS werden eine Veränderung um 15 % der Skalenspannweite, d. h. Veränderung um 1,5 Punkte, entsprechend den aktuellen „Allgemeinen Methoden Version 7.0“ des IQWiG post-hoc berechnet (IQWiG 2023). Darüber hinaus wurde eine Mixed effect Model Repeat Measurement (MMRM)-Analyse der Veränderung gegenüber Studienbeginn für den PBC Worst Itch NRS durchgeführt. Weitere Angaben zur Operationalisierung finden sich unter Operationalisierungen der Endpunkte.

Der Sponsor führte eine psychometrische Bewertung des Instruments „PBC Worst Itch NRS“ in Übereinstimmung mit den Leitlinien der Food and Drug Administration (FDA) durch, um den quantitativen Nachweis zu erbringen, dass es sich um ein geeignetes Längsschnitt-Bewertungsinstrument zur Erfassung der von den Patienten angegebenen Juckreizintensität handelt. Somit kann der Endpunkt als valide angesehen werden (Ipsen Pharma SAS 2023).

Endpunkt: 5D-Itch total Score

Der 5D-Itch total Score ist ein weiteres Instrument, um den Juckreiz der Patienten und somit die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu messen. Der Fragebogen wurde so entwickelt, dass er multidimensional ist und die fünf verschiedenen Dimensionen Schweregrad, Dauer, Richtung, Behinderung und Verteilung über einen bestimmten Zeitraum erfasst. Er hat sich in verschiedenen Indikationen bewährt und ist für unter chronischem Juckreiz leidende Patienten validiert. Die Patienten bewerten ihre Symptome für die vorangegangenen 2 Wochen. Alle Fragen (Items) der ersten vier Bereiche werden auf einer fünfstufigen Likert-Skala bewertet. Die Bereiche Schweregrad, Dauer und Richtung beinhalten jeweils eine Frage, der Bereich Behinderung enthält vier Fragen. Niedrige Werte bilden eine niedrige Belastung, höhere Werte eine höhere Belastung ab. Der Bereich Verteilung umfasst 16 potenzielle Juckstellen, darunter 15 Körperteile und eine Kontaktstelle mit Kleidung oder Verbänden, deren aufsummierte Anzahl zu Werten von 1 bis 5 übersetzt wird (Elman et al. 2010). Der Gesamt-Score stellt die Summe aller Einzel-Scores dar und hat somit einen Wertebereich von 5 bis 25 Punkten. Höhere Punktzahlen spiegeln eine Verschlechterung wider, während niedrigere Punktzahlen Verbesserung bedeuten.

In der Studie ELATIVE ist der 5D-Itch total Score als weiterer sekundärer Endpunkt präspezifiziert. Die Analysen werden unter randomisierten Patienten, die eine Bewertung zu Studienbeginn und mindestens eine Bewertung nach Studienbeginn haben, durchgeführt. Zu allen Erhebungszeitpunkten werden Rücklaufquoten dargestellt. Als Schwellenwert für eine klinisch relevante Veränderung (Verbesserung bzw. Verschlechterung) der Morbidität mittels 5D-Itch total Score werden eine Veränderung um 15 % der Skalenspannweite, d. h. Veränderung um 3 Punkte, entsprechend den aktuellen „Allgemeinen Methoden Version 7.0“ des IQWiG post-hoc berechnet (IQWiG 2023). Darüber hinaus wurde eine MMRM-Analyse der Veränderung gegenüber Studienbeginn für den 5D-Itch total Score durchgeführt. Weitere Angaben zur Operationalisierung finden sich unter Operationalisierungen der Endpunkte.

*Morbidität zum Gesundheitszustand**Endpunkt: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Levels Visuelle Analogskala (EQ-5D-5L VAS)*

Der EQ-5D ist ein von der internationalen Forschungsgruppe (International research group European Quality of Life, EuroQoL) entwickeltes verlässliches und validiertes Messinstrument (Boer et al. 2004) mit guter Evidenz (Rabin und Charro 2001) für die selbstberichtete Lebensqualität. Er besteht aus einem deskriptiven Teil (EQ-5D-5L) und einer visuellen Analogskala (EQ-5D VAS).

Die EQ-5D VAS erlaubt den Patienten ihren eigenen Gesundheitszustand im Wertebereich von 0 (schlechtestes annehmbares Befinden) bis 100 (bestes annehmbares Befinden) anzukreuzen. Höhere Punktzahlen spiegeln eine Verbesserung wider, während niedrigere Punktzahlen eine Verschlechterung bedeuten. Die EQ-5D VAS stellt somit ein allgemeines quantitatives Maß für die Gesundheit eines Patienten entsprechend seiner eigenen Beurteilung dar. Im Sinne der Berücksichtigung des Gesundheitszustands der Patienten im Rahmen der Nutzenbewertung ist

die EQ-5D VAS ein patientenrelevanter Endpunkt. Der G-BA hat in einer Vielzahl von Verfahren die EQ-5D VAS als validen und patientenrelevanten Endpunkt zur Messung des Gesundheitszustands anerkannt (G-BA 2020). Dies steht auch vor dem Hintergrund, dass gemäß AM-NutzenV eine Verbesserung des Gesundheitszustands oder der Lebensqualität einen patientenrelevanten therapeutischen Effekt darstellt (BMJ 2023).

In der Studie ELATIVE ist die EQ-5D VAS als weiterer sekundärer Endpunkt präspezifiziert. Die Analysen werden unter randomisierten Patienten, die eine Bewertung zu Studienbeginn und mindestens eine Bewertung nach Studienbeginn haben, durchgeführt. Zu allen Erhebungszeitpunkten werden Rücklaufquoten dargestellt. Als Schwellenwert für eine klinisch relevante Veränderung (Verbesserung bzw. Verschlechterung) der Morbidität mittels EQ-5D VAS werden eine Veränderung um 15 % der Skalenspannweite, d. h. Veränderung um 15 Punkte, entsprechend den aktuellen „Allgemeinen Methoden Version 7.0“ des IQWiG post-hoc berechnet (IQWiG 2023). Darüber hinaus wurde eine MMRM-Analyse der Veränderung gegenüber Studienbeginn für den EQ-5D VAS durchgeführt. Weitere Angaben zur Operationalisierung finden sich unter Operationalisierungen der Endpunkte.

Morbidität zur Fatigue

Endpunkt: Epworth-Schläfrigkeitsskala (ESS)

Die ESS ist ein weiteres Instrument und bewertet die „Tagesschläfrigkeit“ und die Auswirkungen von Fatigue auf die täglichen Aktivitäten (Johns 1991, 1992). Das valide Instrument zeichnet sich durch eine hohe Spezifität und Sensibilität aus (Johns 2000). Bei Patienten mit PBC ist Fatigue ein häufiges Symptom und führt im alltäglichen Leben zu Beeinträchtigungen. Die Tagesschläfrigkeit wird somit als direkt patientenrelevant angesehen.

Der ESS ist ein kurzer, selbst auszufüllender Fragebogen, der aus acht Fragen besteht, mit denen die Wahrscheinlichkeit des Einschlafens in verschiedenen Alltagssituationen bewertet werden soll (jede Frage kann mit 0 bis 3 Punkten bewertet werden: „0“ bedeutet keine Wahrscheinlichkeit, „1“ bedeutet geringe Wahrscheinlichkeit, „2“ bedeutet mittlere Wahrscheinlichkeit, „3“ bedeutet hohe Wahrscheinlichkeit). Die acht abgefragten Alltagssituationen umfassen „Sitzen und Lesen“, „Fernsehen“, „nicht-aktives Sitzen in der Öffentlichkeit“, „eine mindestens einstündige Fahrt im Auto als Passagier“, „nachmittags Hinlegen“, „sitzend unterhalten“, „ruhiges Sitzen nach Mittagessen ohne Alkohol“ und „im Auto oder Bus, während er ein paar Minuten verkehrsbedingt hält“. Der ESS-Gesamt-Score stellt die Summe aller Einzel-Fragen dar und hat somit einen Wertebereich von 0 bis 24 Punkten. Niedrigere Werte stellen eine niedrigere Belastung, höhere Werte eine höhere Belastung dar (Johns 1991, 1992). Höhere Punktzahlen spiegeln eine Verschlechterung wider, während niedrigere Punktzahlen Verbesserung bedeuten.

Der G-BA hat die Tagesschläfrigkeit mittels ESS in einem anderen Verfahren als patientenrelevanten Endpunkt anerkannt (G-BA 2017b). Dies steht auch vor dem Hintergrund, dass gemäß AM-NutzenV eine Verbesserung des Gesundheitszustands oder Verringerung der Symptome einen patientenrelevanten therapeutischen Effekt darstellt (BMJ 2023).

In der Studie ELATIVE ist der ESS als weiterer sekundärer Endpunkt präspezifiziert. Die Analysen werden unter randomisierten Patienten, die eine Bewertung zu Studienbeginn und mindestens eine Bewertung nach Studienbeginn haben, durchgeführt. Zu allen Erhebungszeitpunkten werden Rücklaufquoten dargestellt. Als Schwellenwert für eine klinisch relevante Veränderung (Verbesserung bzw. Verschlechterung) der Morbidität mittels ESS werden eine Veränderung um 15 % der Skalenspannweite, d. h. Veränderung um 3,6 Punkte, entsprechend den aktuellen „Allgemeinen Methoden Version 7.0“ des IQWiG post-hoc berechnet (IQWiG 2023). Darüber hinaus wurde eine MMRM-Analyse der Veränderung gegenüber Studienbeginn für den ESS durchgeführt. Weitere Angaben zur Operationalisierung finden sich unter Operationalisierungen der Endpunkte.

Endpunkt: PROMIS Fatigue Short Form 7a T-Score

Das PROMIS Fatigue Short Form (SF)-7 ist ein kurzes, selbst auszufüllendes Instrument bestehend aus 7 Fragen, die mit jeweils 1 bis 5 Punkten sowohl das Erleben von Fatigue als auch die Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten durch Fatigue messen. Die sieben Fragen umfassen „allgemeine Müdigkeit“, „starke Erschöpfung“, „Energielosigkeit“, „Fatigue im Arbeitsumfeld“, „klares Denken“, „Müdigkeit zum Baden oder Duschen“ und „Energie zur Anstrengung“. Die Patienten bewerten ihre Symptome für die vorangegangenen 7 Tage. Bei den ersten 6 Fragen steht 1 Punkt für „nie“, 2 Punkte für „selten“, 3 Punkte für „manchmal“, 4 Punkte für „häufig“ und 5 Punkte für „immer“. Bei der letzten Frage ist der Wertebereich umgedreht, da die Frage umgekehrt zu den restlichen Fragen nach Abwesenheit der Fatigue fragt. Somit bedeuten niedrigere Werte stets eine geringe Belastung, während höhere Werte eine höhere Belastung darstellen. Der Gesamt-Score stellt die Summe aller Einzel-Scores dar und hat somit einen Wertebereich von 7 bis 35 Punkten. Der Gesamtrohwert wird anschließend in einen T-Score umgerechnet. Der T-Score skaliert den Rohwert in einen standardisierten Wert mit einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung (SD) von 10 um. Höhere Punktzahlen spiegeln eine Verschlechterung wider, während niedrigere Punktzahlen Verbesserung bedeuten. Der PROMIS Fatigue Short Form 7a Score bietet umfassende Einblicke in die Auswirkungen der Fatigue auf die täglichen Aktivitäten der Patienten und ist somit direkt patientenrelevant (PROMIS 2023).

Der G-BA hat den PROMIS Fatigue Short Form in einem anderen Verfahren als patientenrelevanten Endpunkt anerkannt (G-BA 2024b). Dies steht auch vor dem Hintergrund, dass gemäß AM-NutzenV eine Verbesserung des Gesundheitszustands oder Verringerung der Symptome einen patientenrelevanten therapeutischen Effekt darstellt (BMJ 2023).

In der Studie ELATIVE ist der PROMIS Fatigue Short Form 7a T-Score als weiterer sekundärer Endpunkt präspezifiziert. Die Analysen werden unter randomisierten Patienten, die eine Bewertung zu Studienbeginn und mindestens eine Bewertung nach Studienbeginn haben, durchgeführt. Zu allen Erhebungszeitpunkten werden Rücklaufquoten dargestellt. Als Schwellenwert für eine klinisch relevante Veränderung (Verbesserung bzw. Verschlechterung) der Morbidität mittels PROMIS Fatigue Short Form 7a T-Score werden eine Veränderung um 15 % der Skalenspannweite, d. h. Veränderung um 8,07 Punkte, entsprechend den aktuellen „Allgemeinen Methoden Version 7.0“ des IQWiG post-hoc berechnet (IQWiG 2023). Darüber

hinaus wurde eine MMRM-Analyse der Veränderung gegenüber Studienbeginn für den PROMIS Fatigue Short Form 7a T-Score durchgeführt. Weitere Angaben zur Operationalisierung finden sich unter Operationalisierungen der Endpunkte.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt: PBC-40

Der PBC-40-Fragebogen ist ein anerkanntes und validiertes Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei PBC-Patienten. Er umfasst 40 Fragen zu sechs Domänen, die verschiedene Auswirkungen der PBC widerspiegeln, darunter Juckreiz (3 Fragen), Fatigue (11 Fragen), emotionale (3 Fragen), soziale (10 Fragen) und kognitive Funktionen (6 Fragen), sowie allgemeine Symptome (7 Fragen). Die Patienten beantworten die Fragen auf einer verbalen Antwortskala mit dem Wertebereich von 1 bis 5 Punkten, die je nach Abschnitt von „nie“ / „überhaupt nicht“ bis „immer“ / „sehr“ reicht. Je nach Anzahl der Fragen in den einzelnen Domänen ergeben sich unterschiedliche Wertebereiche für die Scores der Domänen, die von 3 bis 55 Punkten reichen (Jacoby et al. 2005). Höhere Punktzahlen spiegeln eine Verschlechterung wider, während niedrigere Punktzahlen Verbesserung bedeuten.

Der PBC-40 wurde bereits vom G-BA als validiertes und krankheitsspezifisches Instrument zur Messung der Lebensqualität als patientenrelevant angesehen (G-BA 2017a). Dies steht auch vor dem Hintergrund, dass gemäß AM-NutzenV eine Verbesserung der Lebensqualität einen patientenrelevanten therapeutischen Effekt darstellt (BMJ 2023).

In der Studie ELATIVE ist der PBC-40 als weiterer sekundärer Endpunkt präspezifiziert. Die Analysen werden unter randomisierten Patienten, die eine Bewertung zu Studienbeginn und mindestens eine Bewertung nach Studienbeginn haben, durchgeführt. Zu allen Erhebungszeitpunkten werden Rücklaufquoten dargestellt. Als Schwellenwert für eine klinisch relevante Veränderung (Verbesserung bzw. Verschlechterung) der Morbidität mittels PBC-40 werden eine Veränderung um 15 % der Skalenspannweite entsprechend den aktuellen „Allgemeinen Methoden Version 7.0“ des IQWiG post-hoc berechnet (IQWiG 2023). Dies entspricht für den PBC-40 Jucken einer Veränderung um 1,8 Punkte, den PBC-40 Symptome einer Veränderung um 4,2 Punkte, den PBC-40 Fatigue einer Veränderung um 6,6 Punkte, den PBC-40 kognitive Funktion einer Veränderung um 3,6 Punkte, den PBC-40 emotionale Domäne einer Veränderung um 1,8 Punkte und den PBC-40 soziale Domäne einer Veränderung um 6,0 Punkte. Darüber hinaus wurde eine MMRM-Analyse der Veränderung gegenüber Studienbeginn für den PBC-40 durchgeführt. Weitere Angaben zur Operationalisierung finden sich unter Operationalisierungen der Endpunkte.

Verträglichkeit

Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen dienen der Nutzen-Schadens-Abwägung einer Therapie (IQWiG 2023). Unerwünschte Ereignisse sollten im Rahmen einer Studie generell erfasst werden (EMA 1998). Die Verringerung von Nebenwirkungen ist ein anerkannter patientenrelevanter Endpunkt und zählt zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität (BMJ 2023; IQWiG 2023). Unerwünschte Nebenwirkungen einer Therapie können den Patienten

physisch und psychisch belasten und somit zu einer Verschlechterung der Lebensqualität führen und sind daher als direkt patientenrelevant anzusehen.

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung wurden die unerwünschten Ereignisse der ELATIVE-Studie neben den jeweiligen Inzidenzraten wie folgt operationalisiert und analysiert:

1. UE
2. SUE. Ein SUE laut Studienprotokoll musste mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen:
 - Führte zum Tod
 - War unmittelbar lebensbedrohlich
 - Führte zu einer stationären Hospitalisierung oder zur Verlängerung einer laufenden Hospitalisierung
 - Führte zu einer dauerhaften oder signifikanten Invalidität
 - War eine angeborene Anomalie oder Geburtsfehler
3. Schwere UE. Die Schwere der UE wurde laut Studienprotokoll wie folgt eingestuft:
 - Mild: Wahrnehmung von Anzeichen oder Symptomen, die jedoch leicht zu tolerieren sind und nur geringfügige Irritationen verursachen, die nicht zu einer Beeinträchtigung der normalen Aktivitäten führen. Die Symptome erfordern keine Therapie oder medizinische Beurteilung; die Anzeichen und Symptome sind vorübergehend.
 - Moderat: Die Ereignisse sind für die betroffene Person ein wenig belastend oder besorgniserregend und können die täglichen Aktivitäten beeinträchtigen, lassen sich aber in der Regel durch einfache therapeutische Maßnahmen verbessern; moderate Ereignisse können eine gewisse Beeinträchtigung der Funktionsfähigkeit verursachen.
 - Schwer: Die Ereignisse unterbrechen die normalen täglichen Aktivitäten des Betroffenen und erfordern in der Regel eine systemische medikamentöse oder andere Behandlung; sie sind in der Regel behindernd.
4. UE, die zum Therapieabbruch führen
5. Tödliche UE
6. UESI:
 - CPK-Erhöhungen von schwerer Intensität oder solche, die zum dauerhaften Absetzen des Studienmedikaments führen
 - Muskelverletzungs-Symptome von schwerer Intensität entsprechend:
 - Muskelschmerzen oder Myalgie
 - Muskelkrämpfe oder Tremor

- Muskelschwäche
- Transaminasenerhöhungen gegenüber dem Ausgangswert, die schwer sind oder zum dauerhaften Absetzen des Studienmedikaments führen
- Autoimmun-Hepatitis
- Schwere Leberschäden, die folgenden Ereignissen entsprechen:
 - Hepatische Schädigung
 - Hepatische Beeinträchtigung
 - Hepatisches Versagen
- Gastrointestinale Symptome von schwerer Intensität entsprechend:
 - Abdominaler Schmerz
 - Verstopfung
 - Diarrhöe
 - Übelkeit
 - Verminderter Appetit
 - Erbrechen
 - Akute Cholezystitis
 - Akute Bauchspeicheldrüsenentzündung
- Fatigue und Asthenie von schwerer Intensität
- Erhöhungen des Serumkreatinins, die schwer sind oder zum dauerhaften Absetzen des Studienmedikaments führen
- Nierenschädigungsereignisse von mittlerer oder schwerer Intensität entsprechend:
 - Nierenschädigung
 - Nierenversagen
 - Beeinträchtigung der Nierenfunktion
 - Nierenkolik
- Neurologische Anomalien von mittlerer bis schwerer Intensität entsprechend:
 - Tremor
 - Ataxie
 - Faszikulationen
- Parkinson-Krankheit oder Parkinsonismus
- Periphere Ödeme von mittlerer bis schwerer Intensität
- Gewichtszunahme von mehr als 5 % gegenüber dem Studienbeginn

- MACE entsprechend:
 - Nicht-tödlicher Myokardinfarkt/instabile Angina pectoris
 - Nicht-tödlicher Schlaganfall
 - Instabile Angina pectoris
 - Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz
 - Koronare Revaskularisierung (Bypass oder perkutane Koronarintervention)
 - Schwangerschaft
7. Schwerwiegende UESI (inkl. gleicher Kategorien wie UESI)
 8. Schwere UESI (inkl. gleicher Kategorien wie UESI)

Für die Kategorien UE, SUE, schweren UE und UE, die zum Therapieabbruch führen, erfolgte zusätzlich eine Auswertung auf Ebene der SOC und PT.

Die unerwünschten Ereignisse wurden anhand des MedDRA Version 26.0 kodiert und als SOC und PT dargestellt.

Die Analyse der Sicherheits-Endpunkte wird im Rahmen dieses Dossiers für diejenigen Ereignisse durchgeführt, die als unerwünschte Ereignisse, die während der Behandlung bzw. bis zu 30 Tage nach Behandlungsende auftreten (TEAE), gelten, d. h. Ereignisse, die am oder nach dem Datum der ersten Verabreichung der Studienbehandlung und bis zum Datum der letzten Doppelblind (DB)-Datenerhebung bei den Patienten auftreten, die den DB-Zeitraum abschließen und zur Langzeit-Verlängerungsstudie (LTE) wechseln, bzw. bis zu 30 Tage nach dem Datum der letzten Studienbehandlung bei den Patienten, die die Studienbehandlung während des DB-Zeitraums abbrechen. Sowie jedes Ereignis mit Beginn vor der ersten Gabe der Studienbehandlung, dessen Schweregrad sich am oder nach dem Datum der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis zum Datum der letzten DB-Datenerhebung für die Patienten, die den DB-Zeitraum abschließen und in die LTE wechseln, bzw. bis zu 30 Tage nach dem Datum der letzten Studienbehandlung für die Patienten, die die Studienbehandlung während des DB-Zeitraums absetzen, verschlechtert hat.

Die Verträglichkeit der Therapie wurde in Form von UE unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation operationalisiert, die ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis Ende der Doppelblindphase der Studie auftraten. Um mögliche Verzerrungen aufgrund der unterschiedlichen Dauer der Doppelblindphase auszugleichen, werden zusätzlich Analysen für den Zeitraum der gemeinsamen Doppelblindphase (365 Tage, entsprechend 52 Wochen) dargestellt.

Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

Für dichotome patientenrelevante Endpunkte wurden die Odds Ratio (OR), das relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) mit den zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen (KI) berechnet. Bei den OR-Analysen handelt es sich um stratifizierte Cochran-Mantel-Haenszel-exakte Odds Ratios. Falls diese nicht schätzbar sind, werden nicht-stratifizierte Analysen

verwendet. Die RR-Analysen verwenden unstratifizierte Methoden unter Verwendung der Normalapproximation. Stratifizierte 95 %ige RD-KI werden nach der Newcombe-Methode mit Cochran-Mantel-Haenszel-Gewichtungen berechnet. Wenn keine Schätzung möglich ist, wird die nicht-stratifizierte Newcombe-Methode verwendet. Als Stratifizierungsfaktoren dienten $AP > 3 \times ULN$ oder $TB > ULN$ (ja vs. nein) und PBC Worst Itch NRS Score ≥ 4 (ja vs. nein).

Für die Effektschätzer der mittleren Veränderung zu Baseline wurden der Mittelwert und die Standardabweichung zu Studienbeginn und zum letzten Erhebungszeitpunkt angegeben. Die mittlere Veränderung zu Studienbeginn wurde mittels Least Square (LS)-Means und dem zugehörigen 95 %-KI anhand eines MMRM-Modells mit dem patientenberichteten Endpunkt (PRO)-Ausgangswert, dem Behandlungsarm, der Visite (Woche), der Interaktion zwischen Behandlung und Visite sowie $AP > 3 \times ULN$ oder $TB > ULN$ (ja vs. nein) und PBC Worst Itch NRS Score ≥ 4 (ja vs. nein) als feste Effekte und dem Patienten als Zufallseffekt berechnet. Außerdem werden die standardisierten mittleren Differenzen (Hedges' g) mit den zugehörigen 95 %-KI dargestellt.

Je nach Effektrichtung wird eine Irrelevanz-Schwelle von 0,2 bzw. $-0,2$ für das 95 %-KI von Hedges' g (Standardisierte mittlere Differenzen, SMD) verwendet, um die Relevanz einer statistisch signifikanten mittleren Differenz zu beurteilen. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als „klein“ angesehen werden kann (IQWiG 2023).

Das MMRM-Modell verwendete alle verfügbaren PRO-Daten von den geplanten Visiten bis zu Woche 52, wobei nur Visiten mit Daten für beide Behandlungsarme und mindestens 10 Patienten mit Daten in jedem Arm verwendet wurden. Es wird eine unstrukturierte Kovarianzstruktur (oder eine Toeplitz-Kovarianzstruktur) für die Hauptanalyse verwendet.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Mit der Studie ELATIVE liegt nur eine relevante Studie vor. Dies gilt für alle Endpunkte, die für die vorliegende Fragestellung untersucht wurden. Daher wurde keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Im Studienbericht werden zusätzlich zum exakten Cochran-Mantel-Haenszel Test (CMH) Sensitivitätsanalysen mittels exakten logistischen Regressionsmodells durchgeführt, das nach den Randomisierungsstrata mit der Behandlungsgruppe als Faktor geschichtet ist. Darüber hinaus wurden unterschiedliche Analysesets und unterschiedliche Schwellenwerte für das Therapieansprechen untersucht.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Da es sich bei Elafibranor um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt, werden im Rahmen dieses Dossiers keine Subgruppenanalysen dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
ELATIVE	ja	ja	laufend	Seit September 2020 Datenschnitt: Juni 2023	Elafibranor 80 mg, Placebo
GFT505B-216-1	ja	ja	abgeschlossen	April 2017 – Oktober 2018	Elafibranor 80 mg, Elafibranor 120 mg, Placebo für die 80 mg Wirkstärke, Placebo für die 120 mg Wirkstärke
ELFIDENCE	nein	ja	laufend	Seit August 2023	Elafibranor 80 mg, Placebo für die 80 mg Wirkstärke
ELSPIRE	nein	ja	laufend	Seit Juli 2024	Elafibranor 80 mg, Placebo
mg: Milligramm					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Informationsstand bezieht sich auf den 19.08.2024.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-1 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
GFT505B-216-1	Studiendauer zu kurz (E7)
ELFIDENCE (CLIN-60190-454)	Es liegen noch keine Ergebnisse vor (E6)
ELSPIRE	Es liegen noch keine Ergebnisse vor (E6)

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 19.08.2024 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane unter Verwendung der in Anhang 4-A dokumentierten Suchstrategie auf der Ovid-Plattform durchgeführt. Die Suche ergab insgesamt 45 Treffer. Nach Ausschluss von 10 Duplikaten blieben 35 Treffer; Titel und Abstracts dieser Publikationen wurden anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-C) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Eine Publikation wurde auf Basis des Titels oder Abstracts als relevant eingestuft und im Volltext gesichtet und eingeschlossen. Es handelt sich um eine Publikation zur Studie ELATIVE (Kowdley et al. 2024).

In Abbildung 1 ist die Auswertung in Form eines Flussdiagramms zusammengefasst.

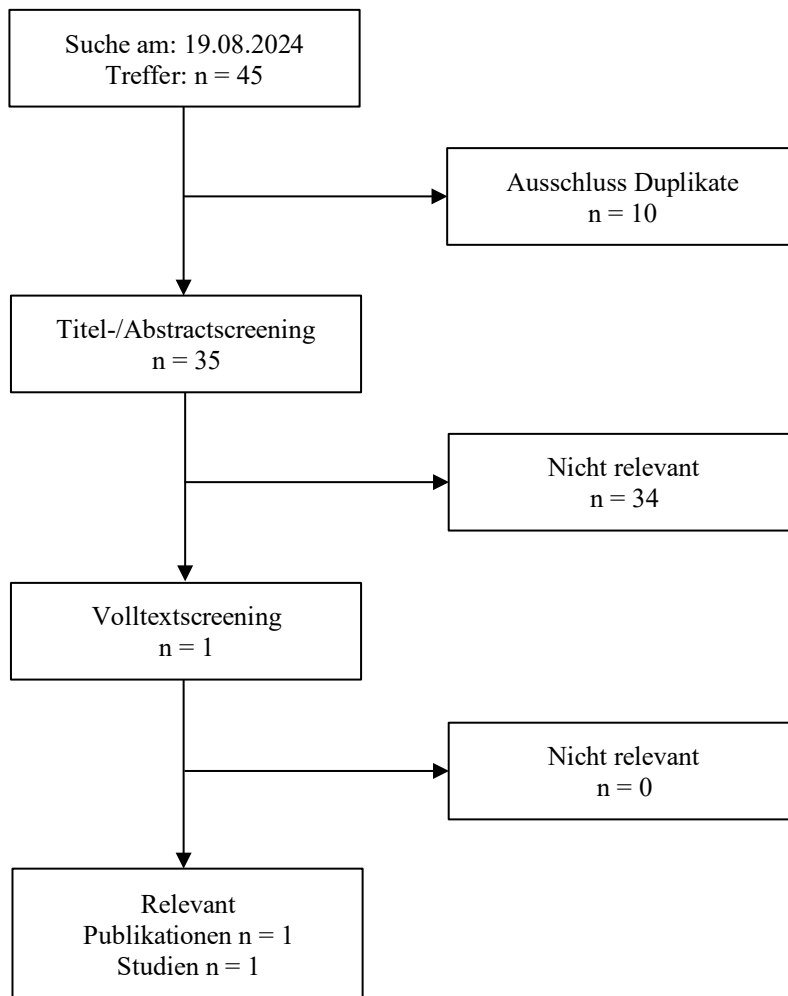


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Die Studienregistersuche wurde am 19.08.2024 gemäß der in Anhang 4-B dargestellten Suchstrategie in den Datenbanken clinicaltrials.gov, European Union Clinical Trials Register (EU-CTR) und WHO ICTRP durchgeführt.

Die identifizierten Studien wurden anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-C) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Es konnte eine für die Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert werden (siehe Tabelle 4-3). Dabei handelt es sich um die Studie ELATIVE. Die ausgeschlossenen Studien sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund in Anhang 4-D aufgeführt.

Über das Suchportal der EMA oder die AMIS-Datenbank konnten bei der Suche am 19.08.2024 keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente identifiziert werden.

Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ELATIVE	ClinicalTrials.gov: NCT04526665 (ClinicalTrials.gov 2024) EU-CTR: 2019-004941-34 (EU Clinical Trials Register 0000) WHO-ICTRP: NCT04526665 (WHO-ICTRP 2024a, 2024b)	ja	ja	laufend
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; WHO-ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform der Weltgesundheitsorganisation</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 19.08.2024.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Die Internetseite des G-BA wurde am 19.08.2024 nach Einträgen zur Studie ELATIVE durchsucht. Die Studie ELATIVE war in der bibliografischen Literaturrecherche und in der Studienregistersuche als relevant identifiziert worden. Es wurden folgende Suchbegriffe verwendet:

- ELATIVE
- GFT505B-319-1
- NCT04526665
- 2019-004941-34

Die identifizierten Einträge wurden auf relevante Informationen in Modulen 4, in der Nutzenbewertung des IQWiG und in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA geprüft. Es konnten keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente identifiziert werden. Dokumente, in denen lediglich die Studie in einem Anhang 4-D erwähnt wird, werden dabei nicht aufgeführt und berücksichtigt.

Tabelle 4-4: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 19.08.2024.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-5: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
ELATIVE	ja	ja	nein	ja (Ipsen Pharma SAS 2023)	ja (ClinicalTrials.gov 2024; EU Clinical Trials Register 0000; WHO-ICTRP 2024a, 2024b)	ja (Kowdley et al. 2024)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; WHO-ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform der Weltgesundheitsorganisation</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ELATIVE	RCT, doppelblind, parallel, Phase 3	Erwachsene mit PBC, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen oder UDCA nicht vertragen	Data cut-off 01.06.2023 Elafibranor (n= 108) Placebo (n= 53)	Die Studie umfasste vier Phasen: 1. eine 2- bis 12- wöchige Screening- Phase; 2. eine 52- bis 104- wöchige DB-Phase, bestehend aus einer 52-wöchigen gemeinsamen DB- Phase, gefolgt von einer variablen DB- Phase mit einer Dauer von bis zu 52 Wochen; 3. eine 4- bis 5-jährige LTE-Phase; und 4. eine 4-wöchige Sicherheitsnachbeo- bachtungsphase nach der letzten Dosis der Studienbehandlung. Datenschnitt: 01.06.2023	Die Studie wurde als multizentrische Studie an 82 Prüf- zentren in 14 Län- dern durchgeführt, davon waren 2 Län- der in Nordamerika, 3 Länder in Latein- amerika, 8 Länder in Europa und 1 Land in Afrika. Seit 9/2020	Primärer Endpunkt: Biochemisches Ansprechen auf die Behandlung zu Woche 52 definiert als $AP < 1,67 \times ULN$ und $TB \leq ULN$ und AP-Senkung $\geq 15 \%$ Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: 1. Biochemisches Ansprechen auf die Behandlung anhand der AP-Normalisierung zu Woche 52 2. Veränderung gegenüber Stu- dienbeginn des Pruritus bis zu Woche 52, basierend auf dem PBC Worst Itch NRS Score bei Patienten mit PBC-NRS- Score ≥ 4 zu Studienbeginn 3. Veränderung gegenüber Stu- dienbeginn des Pruritus bis zu Woche 24, basierend auf dem PBC Worst Itch NRS Score bei Patienten mit PBC-NRS- Score ≥ 4 zu Studienbeginn 4. Veränderung gegenüber Stu- dienbeginn des 5-D-Pruritus bis Woche 52

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						5. Veränderung gegenüber Studienbeginn des Gesundheitsnutzens gemessen anhand des EQ-5D-5L bis zur Woche 52 6. Veränderung gegenüber Studienbeginn des ESS bis Woche 52 7. Veränderung gegenüber Studienbeginn des PROMIS Fatigue Short Form 7a bis Woche 52 8. Veränderung gegenüber Studienbeginn des PBC-40 bis Woche 52 9. Beginn der klinischen Ereignisse, beschrieben als zusammengesetzter Endpunkt, bestehend aus: a) Model-of-End-Stage-Liver-Disease-Natrium (MELD-Na) > 14 für Patienten mit Studienbeginn-Wert von MELD-Na < 12 b) Lebertransplantation c) Unkontrollierter Aszites, der eine Behandlung erfordert

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						d) Krankenhausaufenthalt wegen Neuauftretens oder Wiederauftretens einer der folgenden Erkrankungen: (1) Varizenblutung (2) hepatische Enzephalopathie, definiert als West-Haven-Score von 2 oder mehr (3) spontane bakterielle Peritonitis e) Tod 10. Sicherheit und Verträglichkeit
AP: Alkalische Phosphatase; DB: Doppelblind; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Levels; ESS: Epworth-Schläfrigkeitsskala; LTE: Langzeit-Verlängerungsstudie; MELD-Na: Model-of-End-Stage-Liver-Disease-Natrium; NRS: Numeric Rating Scale; PBC: Primär biliäre Cholangitis; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TB: Gesamtbilirubin; UDCA: Ursodeoxycholsäure; ULN: Oberer Grenzwert (upper limit of normal)						

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Elafibranor	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
ELATIVE	Einmal täglich 80 mg Elafibranor	Einmal täglich Placebo	Patienten erhalten zusätzlich zur Studienmedikation UDCA, außer bei Unverträglichkeit.
mg: Milligramm; UDCA: Ursodeoxycholsäure			

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gruppe	Elafibranor	Placebo
Gesamtpopulation		
Patientenzahl	N = 108	N = 53
Alter in Jahren		
Mittelwert (Standardabweichung)	57,5 (8,4)	56,4 (9,3)
Median [Minimum; Maximum]	58,0 [38,0; 75,0]	56,0 [36,0; 76,0]
Altersgruppen n (%)		
< 65 Jahre	83 (76,9)	43 (81,1)
≥ 65 Jahre	25 (23,1)	10 (18,9)
Geschlecht n (%)		
Weiblich	102 (94,4)	52 (98,1)
Männlich	6 (5,6)	1 (1,9)
Ethnische Zugehörigkeit n (%)		
Weiß	101 (93,5)	46 (86,8)
Nicht-weiß	7 (6,5)	7 (13,2)
Schwarz oder afro-amerikanisch	2 (1,9)	0
Asiatisch	1 (0,9)	3 (5,7)
Amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas	0	1 (1,9)
Andere	3 (2,8)	2 (3,8)
Nicht berichtet	1 (0,9)	1 (1,9)
Geografische Region n (%)		
Europa	41 (38,0)	15 (28,3)
Nordamerika	41 (38,0)	28 (52,8)
Lateinamerika und andere	26 (24,1)	10 (18,9)
BMI (kg/m ²)		
n	108	52
Mittelwert (Standardabweichung)	26,6 (5,4)	28,2 (6,8)
Median [Minimum; Maximum]	25,54 [16,4; 48,0]	27,37 [14,5; 53,5]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gruppe	Elafibranor	Placebo
UDCA-Behandlung n (%)		
Ja	102 (94,4)	51 (96,2)
Nein	6 (5,6)	2 (3,8)
Frühere OCA-Behandlung n (%)		
Ja	8 (7,4)	5 (9,4)
Nein	100 (92,6)	48 (90,6)
Zeit in Jahren seit der PBC-Diagnose		
Mittelwert (Standardabweichung)	7,9 (5,9)	8,3 (6,8)
Median [Minimum; Maximum]	6,5 [1,0; 33,0]	6,0 [1,0; 28,0]
PBC Worst Itch NRS Score		
Mittelwert (Standardabweichung)	3,29 (2,77)	3,20 (2,87)
Median [Minimum; Maximum]	2,79 [0,00; 9,75]	2,43 [0,00; 8,00]
PBC Worst Itch NRS Score ≥ 4 [1] n (%)		
Ja	44 (40,7)	22 (41,5)
Nein	64 (59,3)	31 (58,5)
AP (u/l)		
Mittelwert (Standardabweichung)	321,3 (121,9)	323,1 (198,6)
Median [Minimum; Maximum]	296,5 [165,0; 833,0]	254,0 [151,0; 1398,0]
TB ($\mu\text{mol/l}$)		
Mittelwert (Standardabweichung)	9,71 (5,13)	9,41 (4,99)
Median [Minimum; Maximum]	7,90 [3,00; 30,10]	8,00 [2,60; 29,00]
Alanin-Aminotransferase (u/l)		
Mittelwert (Standardabweichung)	49,3 (29,4)	50,3 (38,7)
Median [Minimum; Maximum]	45,0 [13,0; 153,0]	38,0 [11,0; 188,0]
Aspartat-Aminotransferase (u/l)		
Mittelwert (Standardabweichung)	45,0 (24,2)	47,2 (32,8)
Median [Minimum; Maximum]	37,0 [14,0; 138,0]	38,0 [14,0; 203,0]
Gamma-Glutamyl-Transferase (u/l)		
Mittelwert (Standardabweichung)	213,3 (186,1)	220,0 (220,3)
Median [Minimum; Maximum]	161,5 [13,0; 1029,0]	146,0 [18,0; 891,0]
ALB (g/l)		
Mittelwert (Standardabweichung)	43,4 (3,0)	44,6 (3,0)
Median [Minimum; Maximum]	44,0 [36,0; 50,0]	44,0 [36,0; 51,0]
AP $> 1,67 \times \text{ULN}$ n (%)		
Ja	105 (97,2)	50 (94,3)
Nein	3 (2,8)	3 (5,7)
AP $> 3 \times \text{ULN}$ n (%)		
Ja	43 (39,8)	20 (37,7)
Nein	65 (60,2)	33 (62,3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gruppe	Elafibranor	Placebo
AP > 3 × ULN oder TB > ULN n (%)		
Ja	43 (39,8)	21 (39,6)
Nein	65 (60,2)	32 (60,4)
TB > ULN n (%)		
Ja	4 (3,7)	2 (3,8)
Nein	104 (96,3)	51 (96,2)
ALB > LLN n (%)		
Ja	0	0
Nein	108 (100)	53 (100)
TB > ULN oder ALB < LLN n (%)		
Ja	4 (3,7)	2 (3,8)
Nein	104 (96,3)	51 (96,2)
TB > 0,6 × ULN n (%)		
Ja	27 (25,0)	13 (24,5)
Nein	81 (75,0)	40 (75,5)
Transiente Elastographie (Fibroscan) n (%)		
Ja	104 (96,3)	50 (94,3)
Nein	4 (3,7)	3 (5,7)
Lebersteifigkeit (kPa) bei Studienbeginn		
n	104	50
Mittelwert (Standardabweichung)	9,85 (7,83)	10,73 (8,87)
Median [Minimum; Maximum]	8,25 [3,20; 72,30]	8,00 [3,30; 47,70]
Zirrhosisch, definiert durch Lebersteifigkeit ≥ 16,9 kPa [2] und/oder Zirrhose in der Histologie n (%)		
n	104	50
Ja	9 (8,7)	7 (14,0)
Nein	95 (91,3)	43 (86,0)
Fortgeschrittenes Krankheitsstadium, definiert als Lebersteifigkeit > 10 kPa [2] und/oder Brückenfibrose oder Zirrhose in der Histologie n (%)		
n	104	50
Ja	35 (33,7)	19 (38,0)
Nein	69 (66,3)	31 (62,0)
Abweichungen zu 100 % entstehen durch Rundungsfehler		
[1] Gemittelt über die 14 Tage vor der Randomisierung.		
[2] Ermittelt durch Fibroscan (transiente Elastographie).		
ALB: Albumin; AP: Alkalische Phosphatase; BMI: Body-Mass-Index; g: Gramm; kg: Kilogramm; kPa: Kilopascal; l: Liter; LLN: Unterer Grenzwert (lower limit of normal); m: Meter; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit dem entsprechenden Merkmal; NRS: Numeric Rating Scale; OCA: Obeticholsäure; PBC: Primär biliäre Cholangitis; TB: Gesamtbilirubin; UDCA: Ursodeoxycholsäure; ULN: Oberer Grenzwert (upper limit of normal); µmol: Mikromol		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studie ELATIVE

Die Studie ELATIVE ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie der Phase III, gefolgt von einer offenen LTE-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Elafibranor bei Patienten mit PBC und unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf UDCA untersucht. 161 Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert, um einmal täglich Elafibranor 80 mg oder Placebo zu erhalten. Sofern zutreffend, erhielten die Patienten während der gesamten Studienteilnahme weiterhin ihre bisherige UDCA-Dosis. Das Studiendesign umfasste eine 52-wöchige DB-Phase (als gemeinsame DB-Phase bezeichnet), die von allen Patienten absolviert wurde, gefolgt von einer variablen DB-Phase, in der die Patienten weiterhin Elafibranor oder Placebo erhielten, bis der letzte Patient seinen Besuch in Woche 52 absolvierte oder der Patient 104 Wochen eine Behandlung erhielt, je nachdem, was zuerst eintrat. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach zwei Faktoren ($AP > 3 \times ULN$ oder $TB > ULN$ und PBC Worst Itch NRS Score ≥ 4 gemittelt über die letzten 14 Tage vor Studienbeginn) bei Studienbeginn.

Der primäre Endpunkt der Studie ist das biochemische Ansprechen auf die Behandlung zu Woche 52 definiert als $AP < 1,67 \times ULN$ und $TB \leq ULN$ und AP-Senkung $\geq 15\%$. Die wichtigsten sekundären Ziele der Studie sind die Bewertung der Wirksamkeit von Elafibranor (80 mg/Tag) über eine 52-wöchige Behandlung im Vergleich zu Placebo auf Normalisierung von AP, Pruritus, basierend auf der Veränderung zu Baseline zu Woche 52 des PBC Worst Itch NRS Score bei Patienten mit einem Baseline PBC Worst Itch NRS Score ≥ 4 und Pruritus, basierend auf der Veränderung zu Baseline zu Woche 24 des PBC Worst Itch NRS Score bei Patienten mit einem PBC Worst Itch NRS Score ≥ 4 zu Studienbeginn.

Die ITT-Population umfasst 161 Patienten. Das mediane Alter ist im Elafibranor-Arm vergleichbar zum Placebo-Arm (58,0 vs. 56,0 Jahre). Der Frauenanteil ist ebenso vergleichbar (94,4 % vs. 98,1 %). Der Großteil der Patienten (93,5 % vs. 86,8 %) sind weißer Abstammung. Der mediane BMI ist im Interventionsarm ähnlich den im Vergleichsarm (25,54 vs. 27,37). Der überwiegende Teil der Patienten erhält eine UDCA-Therapie (94,4 % vs. 96,2 %). Der Anteil der Patienten, die aufgrund einer Unverträglichkeit keine Therapie mit UDCA erhalten ist somit

sehr gering (5,6 % vs. 3,8 %). Die verschiedenen Krankheitscharakteristika sind zu Studienbeginn durchweg vergleichbar. Lediglich beim medianen AP-Wert (296,5 vs. 254,0), beim Alanin-Aminotransferase-Wert (45,0 vs. 38,0) und beim Gamma-Glutamyl-Transferase-Wert (161,5 vs. 146,9) sind die Werte zu Studienbeginn im Interventionsarm geringfügig höher als im Placebo-Arm. Insgesamt sind die Behandlungsgruppen der Studie ELATIVE hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Charakteristika vergleichbar.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Der Großteil der Patienten in der Studie ELATIVE waren weißer Abstammung (Elafibranor: 93,5 % vs. Placebo: 86,8 %). Der Frauenanteil und der Anteil der Patienten mit einer Unverträglichkeit gegenüber UDCA entsprechen den im Krankheitsbild bekannten Anteilen. Der größte Teil der Patienten (Elafibranor: 75,9 % vs. Placebo: 81,1 %) wurden in europäischen und nordamerikanischen Zentren behandelt, deren Behandlungsstandards dem deutschen Gesundheitssystem vergleichbar sind. Damit wird davon ausgegangen, dass die Ergebnisse der Studie ELATIVE auf den deutschen Versorgungsalltag übertragen werden können.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ELATIVE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie ELATIVE ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische, Phase III-Studie mit parallelen Gruppen Elafibranor und Placebo. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach AP > 3 × ULN oder TB > ULN (ja vs. nein) sowie PBC Worst Itch

NRS Score ≥ 4 gemittelt über die letzten 14 Tage vor Studienbeginn (ja vs. nein) im Verhältnis 2 : 1 zu Elafibranor oder Placebo. Die Zuteilung in die Behandlungs- bzw. Kontrollgruppe erfolgte über ein Interactive Voice/Web Response System (IXRS). Dadurch waren die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie eine zufällige und verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Das Verzerrungspotenzial für die Studie ELATIVE wird insgesamt als niedrig bewertet.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Darstellung in ELATIVE
Mortalität	
Gesamt mortalität	ja
Morbidität	
Biochemisches Ansprechen auf die Behandlung zu Woche 52 definiert als AP $< 1,67 \times \text{ULN}$ und TB $\leq \text{ULN}$ und AP-Senkung $\geq 15 \%$ (und alle Einzelkomponenten des zusammengesetzten Endpunkts)	ja
Klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung des PBC Worst Itch NRS zu Woche 52	ja
Veränderung gegenüber Studienbeginn des PBC Worst Itch NRS Score bis zu Woche 52	ja
Klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung des 5D-Itch Total Score zu Woche 52	ja
Veränderung gegenüber Studienbeginn des 5D-Itch Total Score bis zu Woche 52	ja
Klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung der EQ-5D VAS zu Woche 52	ja
Veränderung gegenüber Studienbeginn der EQ-5D VAS bis zu Woche 52	ja
Klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung des ESS zu Woche 52	ja
Veränderung gegenüber Studienbeginn des ESS bis zu Woche 52	ja
Klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung des PROMIS Fatigue Short Form 7a T-Scores zu Woche 52	ja
Veränderung gegenüber Studienbeginn des PROMIS Fatigue Short Form 7a T-Scores bis zu Woche 52	ja

Endpunkt	Darstellung in ELATIVE
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung des PBC-40 Jucken zu Woche 52	ja
Veränderung gegenüber Studienbeginn des PBC-40 Jucken bis zu Woche 52	ja
Klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung des PBC-40 Symptome zu Woche 52	ja
Veränderung gegenüber Studienbeginn des PBC-40 Symptome bis zu Woche 52	ja
Klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung des PBC-40 Fatigue zu Woche 52	ja
Veränderung gegenüber Studienbeginn des PBC-40 Fatigue bis zu Woche 52	ja
Klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung des PBC-40 kognitive Funktion zu Woche 52	ja
Veränderung gegenüber Studienbeginn des PBC-40 kognitive Funktion bis zu Woche 52	ja
Klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung des PBC-40 emotionale Domäne zu Woche 52	ja
Veränderung gegenüber Studienbeginn des PBC-40 emotionale Domäne bis zu Woche 52	ja
Klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung des PBC-40 soziale Domäne zu Woche 52	ja
Veränderung gegenüber Studienbeginn des PBC-40 soziale Domäne bis zu Woche 52	ja
Verträglichkeit	
UE	ja
UESI	ja
UE nach SOC und PT	ja
AP: Alkalische Phosphatase; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; ESS: Epworth-Schläfrigkeitsskala; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NRS: Numeric Rating Scale; PBC: Primär biliäre Cholangitis; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; PT: Bevorzugter Begriff nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; TB: Gesamtbilirubin; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; ULN: Oberer Grenzwert (upper limit of normal); VAS: Visuelle Analogskala	

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine

Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Operationalisierung von Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
ELATIVE	<p>Die Gesamtmortalität ist als Eintreten des Todes aus jeglicher Ursache operationalisiert. Die Analysen wurden mit Daten der Sicherheitspopulation durchgeführt. In die Sicherheitspopulation wurden alle Patienten aufgenommen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und entspricht der ITT-Population.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtmortalität werden die beobachteten Häufigkeiten und Anteile berichtet. Als Effektschätzer für den Therapievergleich werden das OR, das RR und die RD berichtet. Bei den OR-Analysen sollten primär stratifizierte Cochran-Mantel-Haenszel-exakte OR geschätzt werden. Da dies im vorliegenden Fall nicht möglich war, wurden nicht-stratifizierte Analysen verwendet. Die Analyse des RR erfolgt mit unstratifizierten Methoden unter Verwendung der Normalapproximation. Die Analyse der RD sollten primär stratifiziert nach der Newcombe-Methode mit Cochran-Mantel-Haenszel-Gewichtungen erfolgen. Da dies im vorliegenden Fall nicht möglich war, wurde die nicht-stratifizierte Newcombe-Methode verwendet. Die Stratifizierungsfaktoren sind AP > 3 × ULN oder TB > ULN (ja vs. nein) und PBC Worst Itch NRS Score ≥ 4 (ja vs. nein). Beim Auftreten von Null Ereignissen in einem Studienarm wurde entsprechend den aktuellen „Allgemeinen Methoden Version 7.0“ des IQWiG die 0,5-Korrektur durchgeführt (IQWiG 2023).</p>
<p>AP: Alkalische Phosphatase; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention to treat; NRS: Numeric Rating Scale; OR: Odds Ratio; PBC: Primär biliäre Cholangitis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TB: Gesamtbilirubin; ULN: Oberer Grenzwert (upper limit of normal)</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-12: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ELATIVE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie ELATIVE wird als niedrig eingestuft. Die Untersucher und die Studienteilnehmer waren verblindet und alle Ergebnisse wurden berichtet. Das ITT-

Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Endpunkt Gesamtmortalität wurde in der Studie als UE, das zum Tod führt, erhoben. Die Mortalität wurde im Rahmen des kombinierten klinischen Endpunkts und als Verträglichkeitsendpunkt erfasst. Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtmortalität als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-13: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Elafibranor	Placebo	Elafibranor vs. Placebo			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^[1]
Gesamtmortalität in der gesamten Doppelblindphase					
2/108 (1,9)	0/53 (0)	2,51 [0,12; 53,25] §	2,48 [0,12; 50,70]	1,9 % [-5,0 %; 6,5 %] #	0,3173
<p>Anmerkungen:</p> <p>Die Analysen beruhen auf der Sicherheitspopulation, in die alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Sicherheitspopulation entspricht der ITT-Population.</p> <p>Bei den OR-Analysen handelt es sich um stratifizierte Cochran-Mantel-Haenszel-exakte Odds Ratios. Falls diese nicht schätzbar sind, werden nicht-stratifizierte Analysen verwendet [§].</p> <p>Die RR-Analysen verwenden unstratifizierte Methoden unter Verwendung der Normalapproximation.</p> <p>Stratifizierte 95 %ige RD-KI werden nach der Newcombe-Methode mit Cochran-Mantel-Haenszel-Gewichtungen berechnet. Wenn keine Schätzung möglich ist, wird die nicht-stratifizierte Newcombe-Methode verwendet [#].</p> <p>Stratifizierungsfaktoren: AP > 3 × ULN oder TB > ULN (ja vs. nein) und PBC Worst Itch NRS Score ≥ 4 (ja vs. nein)</p> <p>[1] Stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel p-Wert</p> <p>AP: Alkalische Phosphatase; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRS: Numeric Rating Scale; OR: Odds Ratio; PBC: Primär biliäre Cholangitis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TB: Gesamtbilirubin; ULN: Oberer Grenzwert (upper limit of normal)</p>					

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

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

In die Bewertung wurde nur die Studie ELATIVE eingeschlossen. Daher wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

In der Studie waren vorwiegend weiße Patienten eingeschlossen und der Anteil der Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf UDCA lag bei über 90 % in beiden Armen. Damit stimmt die Studienpopulation mit der Patientenpopulation im klinischen Versorgungsalltag überein, wodurch eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Studie ELATIVE auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist.

4.3.1.3.1.2 Biochemisches Ansprechen auf die Behandlung zu Woche 52 – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-14: Operationalisierung von Ansprechen auf die Behandlung zu Woche 52

Studie	Operationalisierung
ELATIVE	<p>Das biochemische Ansprechen auf die Behandlung zu Woche 52 ist definiert als Erreichen eines AP $< 1,67 \times \text{ULN}$ und TB $\leq \text{ULN}$ und AP-Senkung $\geq 15\%$. Zudem werden die einzelnen Parameter des zusammengesetzten Endpunkts betrachtet. Blutproben wurden bei jeder Visite der Doppelblindphase entnommen.</p> <p>Die Analysen erfolgten für Patienten der ITT-Population.</p> <p>Für den Endpunkt Ansprechen auf die Behandlung zu Woche 52 und seine einzelnen Parameter werden die beobachteten Häufigkeiten und Anteile berichtet. Als Effektschätzer für den Therapievergleich werden das OR, das RR und die RD berichtet. Bei den OR-Analysen handelt es sich um stratifizierte Cochran-Mantel-Haenszel-exakte OR. Die Analyse des RR erfolgt mit unstratifizierten Methoden unter Verwendung der Normalapproximation. Die Analyse der RD erfolgt stratifiziert nach der Newcombe-Methode mit Cochran-Mantel-Haenszel-Gewichtungen. Die Stratifizierungsfaktoren sind AP $> 3 \times \text{ULN}$ oder TB $> \text{ULN}$ (ja vs. nein) und PBC Worst Itch NRS Score ≥ 4 (ja vs. nein).</p>
<p>AP: Alkalische Phosphatase; ITT: Intention to treat; NRS: Numeric Rating Scale; OR: Odds Ratio; PBC: Primär biliäre Cholangitis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TB: Gesamtbilirubin; ULN: Oberer Grenzwert (upper limit of normal)</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ansprechen auf die Behandlung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ELATIVE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wird für die Studie ELATIVE als niedrig eingestuft. Die Untersucher und die Studienteilnehmer waren verblindet und alle Ergebnisse wurden berichtet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Ansprechen auf die Behandlung (definiert als $AP < 1,67 \times ULN$ und $TB \leq ULN$ und $AP\text{-Senkung} \geq 15\%$, $AP < 1,67 \times ULN$, $TB \leq ULN$ und $AP\text{-Senkung} \geq 15\%$) als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-16: Ergebnisse für Ansprechen auf die Behandlung zu Woche 52 aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Elafibranor	Placebo	Elafibranor vs. Placebo			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^[1]
Ansprechen auf die Behandlung zu Woche 52 definiert als $AP < 1,67 \times ULN$ und $TB \leq ULN$ und $AP\text{-Senkung} \geq 15\%$					
55/108 (50,9)	2/53 (3,8)	37,56 [7,64; 302,25]	13,50 [3,42; 53,22]	47,2 % [32,0 %; 56,9 %]	< 0,0001

Elafibranor	Placebo	Elafibranor vs. Placebo			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^[1]
AP < 1,67 × ULN					
60/108 (55,6)	5/53 (9,4)	15,27 [5,78; 65,52]	5,89 [2,51; 13,79]	46,2 % [31,6 %; 56,8 %]	< 0,0001
AP-Senkung ≥ 15 %					
92/108 (85,2)	8/53 (15,1)	29,90 [14,90; 181,12]	5,64 [2,97; 10,74]	69,9 % [55,5 %; 79,3 %]	< 0,0001
TB ≤ ULN					
102/108 (94,4)	48/53 (90,6)	1,86 [0,40; 8,21]	1,04 [0,95; 1,15]	3,9 % [-4,5 %; 15,8 %]	0,3439
Anmerkungen:					
Bei den OR-Analysen handelt es sich um stratifizierte Cochran-Mantel-Haenszel-exakte Odds Ratios.					
Die RR-Analysen verwenden unstratifizierte Methoden unter Verwendung der Normalapproximation.					
Stratifizierte 95 %ige RD-KI werden nach der Newcombe-Methode mit Cochran-Mantel-Haenszel-Gewichtungen berechnet.					
Stratifizierungsfaktoren: AP > 3 × ULN oder TB > ULN (ja vs. nein) und PBC Worst Itch NRS Score ≥ 4 (ja vs. nein)					
[1] Stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel p-Wert					
AP: Alkalische Phosphatase; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRS: Numeric Rating Scale; OR: Odds Ratio; PBC: Primär biliäre Cholangitis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TB: Gesamtbilirubin; ULN: Oberer Grenzwert (upper limit of normal)					

Bis zum Ende der Doppelblindphase zeigten 55 (50,9 %) der Patienten im Elafibranor-Arm und 2 (3,8 %) der Patienten im Placebo-Arm ein Ansprechen auf die Behandlung zu Woche 52 definiert als AP < 1,67 × ULN und TB ≤ ULN und AP-Senkung ≥ 15 %. Das Risiko für ein Therapieansprechen war statistisch signifikant höher (RR [95 %-KI] 13,50 [3,42; 53,22]). Auch für die Einzelkomponenten AP < 1,67 × ULN und AP-Senkung ≥ 15 % zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für Elafibranor mit einer RR [95 %-KI] 5,89 [2,51; 13,79] und RR [95 %-KI] 5,64 [2,97; 10,74]. Eine TB ≤ ULN zeigten 102 (94,4 %) der Patienten im Elafibranor-Arm und 48 (90,6 %) der Patienten im Placebo-Arm; der Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant unterschiedlich (RR [95 %-KI] 1,04 [0,95; 1,15]).

Als supportive Analyse werden zusätzlich die UK-PBC- und GLOBE-Scores und die prognostizierten 5-, 10- und 15-Jahres-Risiken betrachtet.

Tabelle 4-17: UK-PBC- und GLOBE-Scores und prognostiziertes 5-, 10- und 15-Jahres-Risiko in Prozent bei Studienbeginn und bei Woche 52 aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Visite	UK-PBC-Score		GLOBE-Score	
	Elafibranor N = 108	Placebo N = 53	Elafibranor N = 108	Placebo N = 53
Studienbeginn				
n (fehlend)	108 (0)	53 (0)	108 (0)	53 (0)
Beobachtet, Mittelwert (Standardabweichung)	-0,74 (0,90)	-0,80 (0,86)	-0,63 (0,67)	-0,73 (0,73)
Woche 52				
n (fehlend)	93 (15)	47 (6)	92 (16)	45 (8)
Beobachtet, Mittelwert (Standardabweichung)	-1,02 (0,90)	-0,77 (0,95)	-1,03 (0,70)	-0,62 (0,83)
Veränderung gegenüber Studienbeginn				
Mittelwert (Standardabweichung)	-0,27 (0,53)	0,05 (0,63)	-0,36 (0,40)	0,13 (0,45)
Median (25 %-Quartil; 75 % Quartil)	-0,29 (-0,60; 0,06)	0,09 (-0,32; 0,42)	-0,40 (-0,63; -0,08)	0,09 (-0,17; 0,28)
5-Jahres-Risiko, Median (%)				
Studienbeginn	99,19	99,26	96,63	97,03
Woche 52	99,46	99,2	97,78	97,19
10-Jahres-Risiko, Median (%)				
Studienbeginn	97,32	97,55	91,19	92,21
Woche 52	98,19	97,35	94,12	92,62
15-Jahres-Risiko, Median (%)				
Studienbeginn	95,07	95,49	84,77	86,47
Woche 52	96,65	95,12	89,71	87,15
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PBC: Primär biliäre Cholangitis; UK: Vereinigtes Königreich (United Kingdom)				

Für die Patienten des Elafibranor-Arms zeigte sich für beide Risiko-Scores eine Verbesserung der Wahrscheinlichkeit des transplantationsfreien Überlebens. Für Patienten des Placebo-Arms zeigt der UK-PBC-Score eine Verringerung der Wahrscheinlichkeit für transplantationsfreies Überleben.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

In die Bewertung wurde nur die Studie ELATIVE eingeschlossen. Daher wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

In der Studie waren vorwiegend weiße Patienten eingeschlossen und der Anteil der Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf UDCA lag bei über 90 % in beiden Armen. Damit stimmt die Studienpopulation mit der Patientenpopulation im klinischen Versorgungsalltag überein, wodurch eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Studie ELATIVE auf den deutschen

4.3.1.3.1.3 PBC Worst Itch NRS – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Operationalisierung von PBC Worst Itch NRS

Studie	Operationalisierung
ELATIVE	<p>Der PBC Worst Itch NRS ist ein krankheitsspezifisches Instrument zur Messung der Intensität des Juckreizes, der von den Studienteilnehmern ausgefüllt wird. Er basiert auf 24-Stunden- und 7-Tage-Aufzeichnungen und fordert die Patienten auf, die Intensität ihres schlimmsten Juckreizes auf einer 11-stufigen Skala von 0 (kein Juckreiz) bis 10 (schlimmster Juckreiz vorstellbar) zu bewerten (Ipsen Pharma SAS 2022). Die Erhebung fand in der ELATIVE-Studie bei jeder Visite und zusätzlich kontinuierlich jeden Abend (per digitales Tagebuch) statt.</p> <p>In der Studie ELATIVE ist der PBC Worst Itch NRS als wichtiger sekundärer Endpunkt präspezifiziert, für den vom Dossier abweichende Analysen präspezifiziert waren. Die Analysen für dieses Dossier werden unter randomisierten Patienten der ITT-Population, die eine Bewertung zu Studienbeginn und mindestens eine Bewertung nach Studienbeginn haben, durchgeführt. Zu allen Erhebungszeitpunkten werden Rücklaufquoten dargestellt. Als Schwellenwert für eine klinisch relevante Verbesserung bzw. Verschlechterung der Morbidität mittels PBC Worst Itch NRS werden eine Veränderung um 15 % der Skalenspannweite, d. h. Veränderung um 1,5 Punkte, entsprechend den aktuellen „Allgemeinen Methoden Version 7.0“ des IQWiG post-hoc berechnet (IQWiG 2023). Höhere Punktzahlen spiegeln eine Verschlechterung wider, während niedrigere Punktzahlen Verbesserung bedeuten.</p> <p>Für den Endpunkt PBC Worst Itch NRS werden die beobachteten Häufigkeiten und Anteile berichtet. Als Effektschätzer für den Therapievergleich werden das OR das RR und die RD berichtet. Bei den OR-Analysen handelt es sich um stratifizierte Cochran-Mantel-Haenszel-exakte OR. Die Analyse des RR erfolgt mit unstratifizierten Methoden unter Verwendung der Normalapproximation. Die Analyse der RD erfolgt stratifiziert nach der Newcombe-Methode mit Cochran-Mantel-Haenszel-Gewichtungen. Die Stratifizierungsfaktoren sind $AP > 3 \times ULN$ oder $TB > ULN$ (ja vs. nein) und PBC Worst Itch NRS Score ≥ 4 (ja vs. nein). In den Analysen wurden Patienten, die die Responseschwelle nicht erreichen konnten, als Non-Responder imputiert. Für alle anderen Patienten wurde die jeweils größte Veränderung gegenüber Studienbeginn herangezogen.</p> <p>Zur Darstellung der Änderung der Morbidität wird zusätzlich ein MMRM verwendet. Dieses berücksichtigt alle Beobachtungszeitpunkte, für die Daten zu beiden Behandlungsgruppen verfügbar sind und mit mindestens 10 Personen im jeweiligen Arm. Die Ergebnisse werden als</p>

Studie	Operationalisierung
	Unterschied in den LS-Means (Least Square Means) zwischen den Behandlungsgruppen sowie standardisierten mittleren Differenzen (Hedges' g) mit den zugehörigen 95 %-KI dargestellt. Je nach Effektrichtung wird eine Irrelevanz-Schwelle von 0,2 bzw. -0,2 für das 95 %-KI von Hedges' g (SMD) verwendet, um die Relevanz einer statistisch signifikanten mittleren Differenz zu beurteilen. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als „klein“ angesehen werden kann (IQWiG 2023).
	AP: Alkalische Phosphatase; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: Least Square Means; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; NRS: Numeric Rating Scale; OR: Odds Ratio; PBC: Primär biliäre Cholangitis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SMD: Standardisierte mittlere Differenzen; TB: Gesamtbilirubin; ULN: Oberer Grenzwert (upper limit of normal)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PBC Worst Itch NRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ELATIVE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wird für die Studie ELATIVE als niedrig eingestuft. Die Untersucher und die Studienteilnehmer waren verblindet und alle Ergebnisse wurden berichtet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PBC Worst Itch NRS als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Rücklaufquoten sind in Tabelle 4-20 dargestellt. In beiden Studienarmen übersteigen sie bis Woche 52 einen Wert von 70 %.

Tabelle 4-20: Rücklaufquoten für PBC Worst Itch NRS Score aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ELATIVE	Elafibranor n (%)	Placebo n (%)
Anzahl Patienten in Population	108	53
Studienbeginn	108 (100,0)	53 (100,0)
Woche 4	103 (95,4)	52 (98,1)
Woche 8	101 (93,5)	49 (92,5)
Woche 12	97 (89,8)	48 (90,6)
Woche 16	98 (90,7)	48 (90,6)
Woche 20	95 (88,0)	45 (84,9)
Woche 24	93 (86,1)	46 (86,8)
Woche 28	90 (83,3)	44 (83,0)
Woche 32	88 (81,5)	45 (84,9)
Woche 36	87 (80,6)	45 (84,9)
Woche 40	84 (77,8)	43 (81,1)
Woche 44	82 (75,9)	41 (77,4)
Woche 48	85 (78,7)	40 (75,5)
Woche 52	80 (74,1)	39 (73,6)

n: Anzahl; NRS: Numeric Rating Scale; NRS: Numeric Rating Scale; PBC: Primär biliäre Cholangitis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-21: Ergebnisse für klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung des PBC Worst Itch NRS zu Woche 52 aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Elafibranor	Placebo	Elafibranor vs. Placebo			
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^[1]
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)				
Klinisch bedeutsame Verbesserung des PBC Worst Itch NRS zu Woche 52					
34/108 (31,5)	14/53 (26,4)	1,42 [0,57; 3,80]	1,19 [0,70; 2,02]	5,5 % [-10,0 %; 19,2 %]	0,4031

Elafibranor	Placebo	Elafibranor vs. Placebo			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^[1]
Klinisch bedeutsame Verschlechterung des PBC Worst Itch NRS zu Woche 52					
19/108 (17,6)	5/53 (9,4)	2,08 [0,68; 7,43]	1,86 [0,74; 4,72]	8,1 % [-4,5 %; 18,0 %]	0,1747
<p>Anmerkungen:</p> <p>Bei den OR-Analysen handelt es sich um stratifizierte Cochran-Mantel-Haenszel-exakte Odds Ratios. Die RR-Analysen verwenden unstratifizierte Methoden unter Verwendung der Normalapproximation. Stratifizierte 95 %ige RD-KI werden nach der Newcombe-Methode mit Cochran-Mantel-Haenszel-Gewichtungen berechnet.</p> <p>Stratifizierungsfaktoren: AP > 3 × ULN oder TB > ULN (ja vs. nein) und PBC Worst Itch NRS Score ≥ 4 (ja vs. nein)</p> <p>[1] Stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel p-Wert</p> <p>AP: Alkalische Phosphatase; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRS: Numeric Rating Scale; OR: Odds Ratio; PBC: Primär biliäre Cholangitis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TB: Gesamtbilirubin; ULN: Oberer Grenzwert (upper limit of normal)</p>					

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Veränderung gegenüber Studienbeginn des PBC Worst Itch NRS Score bis zu Woche 52; MMRM-Analyse aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Elafibranor			Placebo			Elafibranor vs. Placebo	
N	MW (SD) Studienbeginn	Veränderung gegenüber Studienbeginn LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studienbeginn	Veränderung gegenüber Studienbeginn LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95 %-KI]	SMD [95 %-KI]
Veränderung gegenüber Studienbeginn des PBC Worst Itch NRS Score bis zu Woche 52 (Gesamtschätzer)							
108	3,29 (2,77)	-0,69 (0,17)	53	3,20 (2,87)	-0,41 (0,24)	-0,28 [-0,87; 0,30]	-0,16 [-0,49; 0,17]
Anmerkungen:							
Die Werte für die Behandlungsarme und die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind LS-Mittelwerte für die Veränderung gegenüber den Ausgangswerten aus einem MMRM-Modell mit dem PRO-Ausgangswert, dem Behandlungsarm, der Visite (Woche), der Interaktion zwischen Behandlung und Visite sowie $AP > 3 \times ULN$ oder $TB > ULN$ (ja vs. nein) und PBC Worst Itch NRS Score ≥ 4 (ja vs. nein) als feste Effekte und dem Patienten als Zufallseffekt.							
Das MMRM-Modell verwendete alle verfügbaren PRO-Daten von den geplanten Visiten bis zu Woche 52, wobei nur Visiten mit Daten für beide Behandlungsarme und mindestens 10 Patienten mit Daten in jedem Arm verwendet wurden. Es wird eine unstrukturierte Kovarianzstruktur für die Hauptanalyse verwendet.							
AP: Alkalische Phosphatase; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: Least Square Means; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; NRS: Numeric Rating Scale; PBC: Primär biliäre Cholangitis; PRO: Patient-Reported Outcomes; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte mittlere Differenzen; TB: Gesamtbilirubin; ULN: Oberer Grenzwert (upper limit of normal)							

In der MMRM-Analyse für die Doppelblindphase zeigte sich für den Endpunkt PBC Worst Itch NRS Score kein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen Patienten des Elafibranor bzw. Placebo-Arms (LS-MW-Differenz: -0,28 [-0,87; 0,30]; SMD: -0,16 [-0,49; 0,17]).

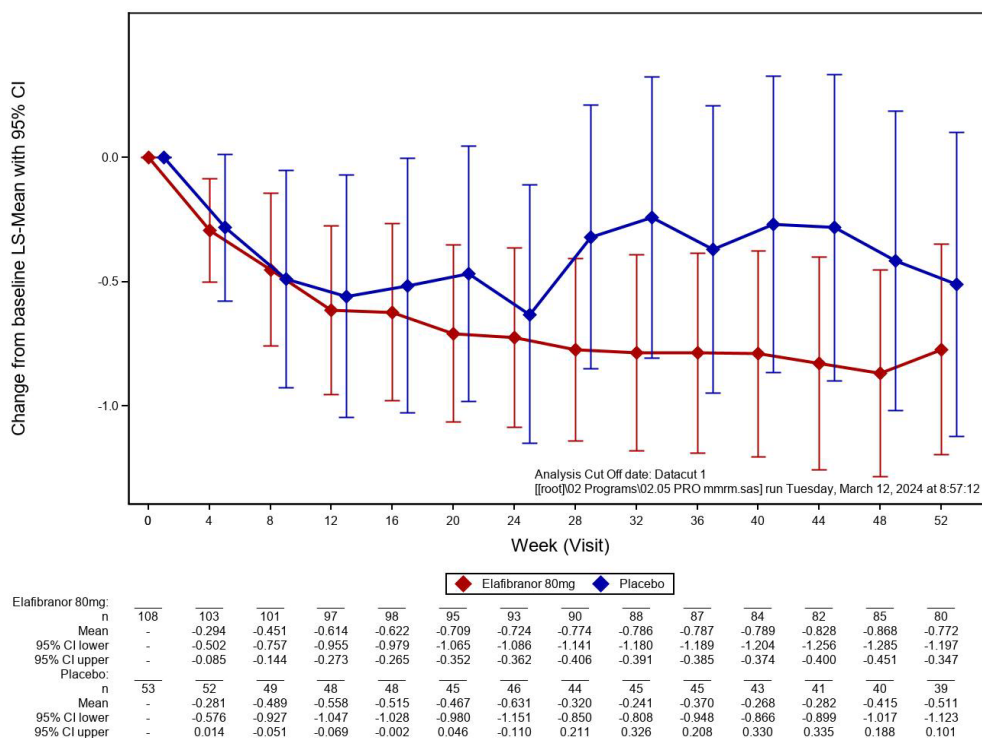


Abbildung 2: Verlauf der tatsächlichen Werte des PBC Worst Itch NRS Score bis zu Woche 52 in der Studie ELATIVE, Gesamtpopulation

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

In die Bewertung wurde nur die Studie ELATIVE eingeschlossen. Daher wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

In der Studie waren vorwiegend weiße Patienten eingeschlossen und der Anteil der Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf UDCA lag bei über 90 % in beiden Armen. Damit stimmt die Studienpopulation mit der Patientenpopulation im klinischen Versorgungsalltag überein, wodurch eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Studie ELATIVE auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist.

4.3.1.3.1.4 5D-Itch Total Score – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Operationalisierung von 5D-Itch Total Score

Studie	Operationalisierung
ELATIVE	<p>Der 5D-Itch total Score ist ein weiteres Instrument, um den Juckreiz der Patienten und somit die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu messen. Der Fragebogen wurde so entwickelt, dass er multidimensional ist und die fünf verschiedenen Dimensionen Schweregrad, Dauer, Richtung, Behinderung und Verteilung über einen bestimmten Zeitraum erfasst. Er hat sich in verschiedenen Indikationen bewährt und ist für unter chronischem Juckreiz leidende Patienten validiert. Die Patienten bewerten ihre Symptome für die vorangegangenen 2 Wochen. Alle Fragen (Items) der ersten vier Bereiche werden auf einer fünfstufigen Likert-Skala bewertet. Die Bereiche Schweregrad, Dauer und Richtung beinhalten jeweils eine Frage, der Bereich Behinderung enthält vier Fragen. Niedrige Werte bilden eine niedrige Belastung, höhere Werte eine höhere Belastung ab. Der Bereich Verteilung umfasst 16 potenzielle Juckstellen, darunter 15 Körperteile und eine Kontaktstelle mit Kleidung oder Verbänden, deren aufsummierte Anzahl zu Werten von 1 bis 5 übersetzt wird (Elman et al. 2010). Der Gesamt-Score stellt die Summe aller Einzel-Scores dar und hat somit einen Wertebereich von 5 bis 25 Punkten. Die Erhebung fand in der ELATIVE-Studie bei Studienbeginn (Visite 1), zu Visite 2 (Woche 4), Visite 3 (Woche 13), Visite 4 (Woche 26), Visite 5 (Woche 39) und Visite 6 (Woche 52) in der gemeinsamen Doppelblind-Phase und danach zu Visite 7 (Woche 78) und Visite 8 (Woche 104) in der variablen Doppelblind-Phase statt.</p> <p>In der Studie ELATIVE ist der 5D-Itch total Score als weiterer sekundärer Endpunkt präspezifiziert. Die Analysen werden unter randomisierten Patienten der ITT-Population, die eine Bewertung zu Studienbeginn und mindestens eine Bewertung nach Studienbeginn haben, durchgeführt. Zu allen Erhebungszeitpunkten werden Rücklaufquoten dargestellt. Als Schwellenwert für eine klinisch relevante Verbesserung bzw. Verschlechterung der Morbidität mittels 5D-Itch total Score werden eine Veränderung um 15 % der Skalenspannweite, d. h. Veränderung um 3 Punkte, entsprechend den aktuellen „Allgemeinen Methoden Version 7.0“ des IQWiG post-hoc berechnet (IQWiG 2023). Höhere Punktzahlen spiegeln eine Verschlechterung wider, während niedrigere Punktzahlen Verbesserung bedeuten.</p> <p>Für den Endpunkt 5D-Itch total Score werden die beobachteten Häufigkeiten und Anteile berichtet. Als Effektschätzer für den Therapievergleich werden das OR, das RR und die RD berichtet. Bei den OR-Analysen handelt es sich um stratifizierte Cochran-Mantel-Haenszel-exakte OR. Die Analyse des RR erfolgt mit unstratifizierten Methoden unter Verwendung der Normalapproximation. Die Analyse der RD erfolgt stratifiziert nach der Newcombe-Methode mit Cochran-Mantel-Haenszel-Gewichtungen. Die Stratifizierungsfaktoren sind AP > 3 × ULN oder TB > ULN (ja vs. nein) und PBC Worst Itch NRS Score ≥ 4 (ja vs. nein). In den Analysen wurden Patienten, die die Responseschwelle nicht erreichen konnten, als Non-Responder imputiert. Für alle anderen Patienten wurde die jeweils größte Veränderung gegenüber Studienbeginn herangezogen.</p> <p>Zur Darstellung der Änderung der Morbidität wird zusätzlich ein MMRM verwendet. Dieses berücksichtigt alle Beobachtungszeitpunkte, für die Daten zu beiden Behandlungsgruppen verfügbar sind und mit mindestens 10 Personen im jeweiligen Arm. Die Ergebnisse werden als Unterschied in den LS-Means (Least Square Means) zwischen den Behandlungsgruppen sowie standardisierten mittleren Differenzen (Hedges' g) mit den zugehörigen 95 %-KI dargestellt. Je nach Effektrichtung wird eine Irrelevanz-Schwelle von 0,2 bzw. -0,2 für das 95 %-KI von Hedges' g (SMD) verwendet, um die Relevanz einer statistisch signifikanten mittleren Differenz zu beurteilen. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als „klein“ angesehen werden kann (IQWiG 2023).</p>
<p>AP: Alkalische Phosphatase; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: Least Square Means; MMRM: Mixed effect Model</p>	

Studie	Operationalisierung
	Repeat Measurement; NRS: Numeric Rating Scale; OR: Odds Ratio; PBC: Primär biliäre Cholangitis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SMD: Standardisierte mittlere Differenzen; TB: Gesamtbilirubin; ULN: Oberer Grenzwert (upper limit of normal)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 5D-Itch Total Score in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ELATIVE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wird für die Studie ELATIVE als niedrig eingestuft. Die Untersucher und die Studienteilnehmer waren verblindet und alle Ergebnisse wurden berichtet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt 5D-Itch Total Score als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Rücklaufquoten sind in Tabelle 4-25 dargestellt. In beiden Studienarmen übersteigen sie bis Woche 52 einen Wert von 70 %.

Tabelle 4-25: Rücklaufquoten für 5D-Itch Total Score aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ELATIVE	Elafibranor n (%)	Placebo n (%)
Anzahl Patienten in Population	108	53
Studienbeginn	107 (99,1)	52 (98,1)
Woche 4	106 (98,1)	51 (96,2)
Woche 13	104 (96,3)	48 (90,6)
Woche 26	104 (96,3)	46 (86,8)
Woche 39	100 (92,6)	46 (86,8)
Woche 52	95 (88,0)	47 (88,7)

n: Anzahl; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-26: Ergebnisse für klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung des 5D-Itch Total Score zu Woche 52 aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Elafibranor	Placebo	Elafibranor vs. Placebo			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^[1]
Klinisch bedeutsame Verbesserung des 5D-Itch Total Score zu Woche 52					
59/107 (55,1)	24/52 (46,2)	1,48 [0,70; 3,27]	1,19 [0,85; 1,68]	9,1 % [-7,2 %; 24,9 %]	0,2523
Klinisch bedeutsame Verschlechterung des 5D-Itch Total Score zu Woche 52					
32/107 (29,9)	13/52 (25,0)	1,29 [0,57; 3,01]	1,20 [0,69; 2,08]	4,8 % [-10,6 %; 18,3 %]	0,5229
Anmerkungen:					
Bei den OR-Analysen handelt es sich um stratifizierte Cochran-Mantel-Haenszel-exakte Odds Ratios. Die RR-Analysen verwenden unstratifizierte Methoden unter Verwendung der Normalapproximation. Stratifizierte 95 %ige RD-KI werden nach der Newcombe-Methode mit Cochran-Mantel-Haenszel-Gewichtungen berechnet.					
Patienten wurden berücksichtigt, wenn mindestens ein Wert zu Studienbeginn verfügbar war. Es wurde eine Non-Responder-Imputation verwendet, wenn nach Studienbeginn Erhebungen fehlten, um das Ansprechen zu beurteilen.					
Stratifizierungsfaktoren: AP > 3 × ULN oder TB > ULN (ja vs. nein) und PBC Worst Itch NRS Score ≥ 4 (ja vs. nein)					
[1] Stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel p-Wert					
AP: Alkalische Phosphatase; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRS: Numeric Rating Scale; OR: Odds Ratio; PBC: Primär biliäre Cholangitis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TB: Gesamtbilirubin; ULN: Oberer Grenzwert (upper limit of normal)					

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Veränderung gegenüber Studienbeginn des 5D-Itch Total Score bis zu Woche 52; MMRM-Analyse aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Elafibranor			Placebo			Elafibranor vs. Placebo	
N	MW (SD) Studienbeginn	Veränderung gegenüber Studienbeginn LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studienbeginn	Veränderung gegenüber Studienbeginn LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95 %-KI]	SMD [95 %-KI]
Veränderung gegenüber Studienbeginn des 5D-Itch Total Score bis zu Woche 52 (Gesamtschätzer)							
106	11,79 (4,61)	-1,67 (0,23)	50	11,87 (4,44)	-0,81 (0,34)	-0,87 [-1,66; -0,07]	-0,36 [-0,70; -0,02]
Anmerkungen:							
Die Werte für die Behandlungsarme und die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind LS-Mittelwerte für die Veränderung gegenüber den Ausgangswerten aus einem MMRM-Modell mit dem PRO-Ausgangswert, dem Behandlungsarm, der Visite (Woche), der Interaktion zwischen Behandlung und Visite sowie $AP > 3 \times ULN$ oder $TB > ULN$ (ja vs. nein) und $PBC \text{ Worst Itch NRS Score} \geq 4$ (ja vs. nein) als feste Effekte und dem Patienten als Zufallseffekt.							
Das MMRM-Modell verwendete alle verfügbaren PRO-Daten von den geplanten Visiten bis zu Woche 52, wobei nur Visiten mit Daten für beide Behandlungsarme und mindestens 10 Patienten mit Daten in jedem Arm verwendet wurden. Es wird eine unstrukturierte Kovarianzstruktur für die Hauptanalyse verwendet. Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die einen Wert zu Baseline und mindestens einen Wert post-Baseline hatten.							
AP: Alkalische Phosphatase; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: Least Square Means; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; NRS: Numeric Rating Scale; PBC: Primär biliäre Cholangitis; PRO: Patient-Reported Outcomes; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte mittlere Differenzen; TB: Gesamtbilirubin; ULN: Oberer Grenzwert (upper limit of normal)							

In der MMRM-Analyse für die Doppelblindphase zeigte sich für den Endpunkt 5D-Itch Total Score ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten des Elafibranor bzw. Placebo-Arms (LS-MW-Differenz: -0,87 [-1,66; -0,07]) Die klinische Relevanz wurde mit einer SMD von -0,36 [-0,70; -0,02] nicht erreicht.

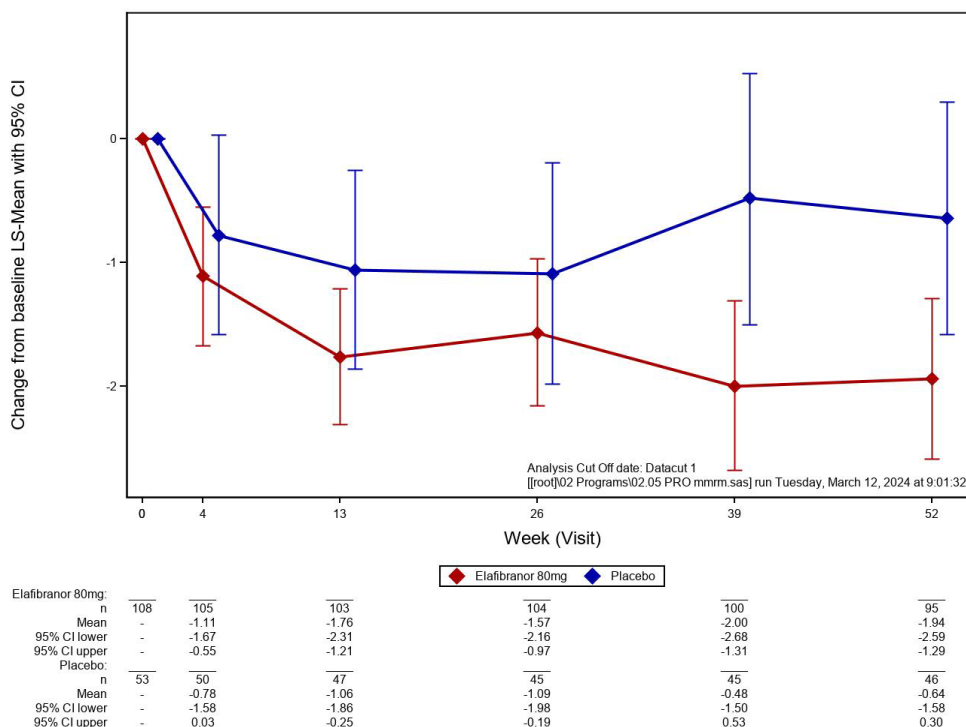


Abbildung 3: Verlauf der tatsächlichen Werte des 5D-Itch Total Score bis zu Woche 52 in der Studie ELATIVE, Gesamtpopulation

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

In die Bewertung wurde nur die Studie ELATIVE eingeschlossen. Daher wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

In der Studie waren vorwiegend weiße Patienten eingeschlossen und der Anteil der Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf UDCA lag bei über 90 % in beiden Armen. Damit stimmt die Studienpopulation mit der Patientenpopulation im klinischen Versorgungsalltag überein, wodurch eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Studie ELATIVE auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist.

4.3.1.3.1.5 EQ-5D VAS – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Operationalisierung von EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
ELATIVE	<p>Der EQ-5D ist ein von der internationalen Forschungsgruppe (International research group European Quality of Life, EuroQoL) entwickeltes verlässliches und validiertes Messinstrument (Boer et al. 2004) mit guter Evidenz (Rabin und Charro 2001) für die selbstberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität. Er besteht aus einem deskriptiven Teil (EQ-5D-5L) und einer visuellen Analogskala (EQ-5D VAS). Die Erhebung fand in der ELATIVE-Studie bei Studienbeginn (Visite 1), zu Visite 2 (Woche 4), Visite 3 (Woche 13), Visite 4 (Woche 26), Visite 5 (Woche 39) und Visite 6 (Woche 52) in der gemeinsamen Doppelblind-Phase und danach zu Visite 7 (Woche 78) und Visite 8 (Woche 104) in der variablen Doppelblind-Phase statt.</p> <p>Der deskriptive Teil EQ-5D-5L beschreibt die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Erwachsenen auf fünf Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, allgemeine Aktivitäten, Schmerz/körperliche Beschwerden, Angst/Depression) anhand von fünf Antwortlevel pro Dimension (keine Probleme, leichte Probleme, mäßige Probleme, große Probleme, extreme Probleme). Die Antworten in den fünf Dimensionen werden anschließend in einen Index (Nutzwert) umgerechnet.</p> <p>Die EQ-5D VAS erlaubt den Patienten ihren eigenen Gesundheitszustand im Wertebereich von 0 (schlechtestes annehmbares Befinden) bis 100 (bestes annehmbares Befinden) anzukreuzen.</p> <p>In der ELATIVE-Studie ist der Fragebogen EQ-5D-5L und die EQ-5D VAS als weiterer sekundärer Endpunkt präspezifiziert. Für das vorliegende Dossier wird im Folgenden die EQ-5D VAS betrachtet. Die Analysen werden unter randomisierten Patienten der ITT-Population, die eine Bewertung zu Studienbeginn und mindestens eine Bewertung nach Studienbeginn haben, durchgeführt. Zu allen Erhebungszeitpunkten werden Rücklaufquoten dargestellt. Als Schwellenwert für eine klinisch relevante Verbesserung bzw. Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS werden eine Veränderung um 15 % der Skalenspannweite, d. h. Veränderung um 15 Punkte, entsprechend den aktuellen „Allgemeinen Methoden Version 7.0“ des IQWiG post-hoc berechnet (IQWiG 2023). Höhere Punktzahlen spiegeln eine Verbesserung wider, während niedrigere Punktzahlen eine Verschlechterung bedeuten.</p> <p>Für den Endpunkt EQ-5D VAS werden die beobachteten Häufigkeiten und Anteile berichtet. Als Effektschätzer für den Therapievergleich werden das OR, das RR und die RD berichtet. Bei den OR-Analysen handelt es sich um stratifizierte Cochran-Mantel-Haenszel-exakte OR. Die Analyse des RR erfolgt mit unstratifizierten Methoden unter Verwendung der Normalapproximation. Die Analyse der RD erfolgt stratifiziert nach der Newcombe-Methode mit Cochran-Mantel-Haenszel-Gewichtungen. Die Stratifizierungsfaktoren sind $AP > 3 \times ULN$ oder $TB > ULN$ (ja vs. nein) und $PBC \text{ Worst Itch NRS Score} \geq 4$ (ja vs. nein). In den Analysen wurden Patienten, die die Responseschwelle nicht erreichen konnten, als Non-Responder imputiert. Für alle anderen Patienten wurde die jeweils größte Veränderung gegenüber Studienbeginn herangezogen.</p> <p>Zur Darstellung der Änderung des Gesundheitszustands wird zusätzlich ein MMRM verwendet. Dieses berücksichtigt alle Beobachtungszeitpunkte, für die Daten zu beiden Behandlungsgruppen verfügbar sind und mit mindestens 10 Personen im jeweiligen Arm. Die Ergebnisse werden als Unterschied in den LS-Means (Least Square Means) zwischen den Behandlungsgruppen sowie standardisierten mittleren Differenzen (Hedges' g) mit den zugehörigen 95 %-KI dargestellt. Je nach Effektrichtung wird eine Irrelevanz-Schwelle von 0,2 bzw. -0,2 für das 95 %-KI von Hedges' g (SMD) verwendet, um die Relevanz einer statistisch signifikanten mittleren Differenz zu beurteilen. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als „klein“ angesehen werden kann (IQWiG 2023).</p>
<p>AP: Alkalische Phosphatase; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Levels; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: Least Square Means; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; NRS: Numeric Rating Scale; OR: Odds Ratio; PBC: Primär biliäre Cholangitis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SMD: Standardisierte mittlere Differenzen; TB: Gesamtbilirubin; ULN: Oberer Grenzwert (upper limit of normal); VAS: Visuelle Analogskala</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ELATIVE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; ITT: Intention to treat; VAS: Visuelle Analogskala						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wird für die Studie ELATIVE als niedrig eingestuft. Die Untersucher und die Studienteilnehmer waren verblindet und alle Ergebnisse wurden berichtet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ-5D VAS als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Rücklaufquoten sind in Tabelle 4-30 dargestellt. In beiden Studienarmen übersteigen sie bis Woche 52 einen Wert von 70 %.

Tabelle 4-30: Rücklaufquoten für EQ-5D VAS aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ELATIVE	Elafibranor n (%)	Placebo n (%)
Anzahl Patienten in Population	108	53
Studienbeginn	106 (98,1)	52 (98,1)
Woche 4	106 (98,1)	51 (96,2)
Woche 13	104 (96,3)	47 (88,7)
Woche 26	104 (96,3)	46 (86,8)

Studie ELATIVE	Elafibranor n (%)	Placebo n (%)
Woche 39	100 (92,6)	46 (86,8)
Woche 52	95 (88,0)	47 (88,7)

EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; n: Anzahl; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-31: Ergebnisse für klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung der EQ-5D VAS zu Woche 52 aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Elafibranor Patienten mit Ereignis n/N (%)	Placebo Patienten mit Ereignis n/N (%)	Elafibranor vs. Placebo			
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^[1]
Klinisch bedeutsame Verbesserung der EQ-5D VAS zu Woche 52					
40/106 (37,7)	11/52 (21,2)	2,59 [1,04; 6,41]	1,78 [> 1,00; 3,18]	16,5 % [1,1 %; 29,8 %]	0,0264
Klinisch bedeutsame Verschlechterung der EQ-5D VAS zu Woche 52					
26/106 (24,5)	9/52 (17,3)	1,57 [0,63; 4,12]	1,42 [0,72; 2,80]	7,2 % [-7,3 %; 19,2 %]	0,3073
Anmerkungen:					
Bei den OR-Analysen handelt es sich um stratifizierte Cochran-Mantel-Haenszel-exakte Odds Ratios.					
Die RR-Analysen verwenden unstratifizierte Methoden unter Verwendung der Normalapproximation.					
Stratifizierte 95 %ige RD-KI werden nach der Newcombe-Methode mit Cochran-Mantel-Haenszel-Gewichtungen berechnet.					
Patienten wurden berücksichtigt, wenn mindestens ein Wert zu Studienbeginn verfügbar war. Es wurde eine Non-Responder-Imputation verwendet, wenn nach Studienbeginn Erhebungen fehlten, um das Ansprechen zu beurteilen.					
Stratifizierungsfaktoren: AP > 3 × ULN oder TB > ULN (ja vs. nein) und PBC Worst Itch NRS Score ≥ 4 (ja vs. nein)					
[1] Stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel p-Wert					
AP: Alkalische Phosphatase; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRS: Numeric Rating Scale; OR: Odds Ratio; PBC: Primär biliäre Cholangitis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TB: Gesamtbilirubin; ULN: Oberer Grenzwert (upper limit of normal); VAS: Visuelle Analogskala					

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

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Veränderung gegenüber Studienbeginn der EQ-5D VAS bis zu Woche 52; MMRM-Analyse aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Elafibranor			Placebo			Elafibranor vs. Placebo	
N	MW (SD) Studienbeginn	Veränderung gegenüber Studienbeginn LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studienbeginn	Veränderung gegenüber Studienbeginn LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95 %-KI]	SMD [95 %-KI]
Veränderung gegenüber Studienbeginn der EQ-5D VAS bis zu Woche 52 (Gesamtschätzer)							
105	68,06 (19,53)	2,07 (0,90)	50	71,79 (18,95)	0,77 (1,30)	1,29 [-1,78; 4,36]	0,14 [-0,20; 0,48]
<p>Anmerkungen:</p> <p>Die Werte für die Behandlungsarme und die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind LS-Mittelwerte für die Veränderung gegenüber den Ausgangswerten aus einem MMRM-Modell mit dem PRO-Ausgangswert, dem Behandlungsarm, der Visite (Woche), der Interaktion zwischen Behandlung und Visite sowie AP > 3 × ULN oder TB > ULN (ja vs. nein) und PBC Worst Itch NRS Score ≥ 4 (ja vs. nein) als feste Effekte und dem Patienten als Zufallseffekt.</p> <p>Das MMRM-Modell verwendete alle verfügbaren PRO-Daten von den geplanten Visiten bis zu Woche 52, wobei nur Visiten mit Daten für beide Behandlungsarme und mindestens 10 Patienten mit Daten in jedem Arm verwendet wurden. Es wird eine unstrukturierte Kovarianzstruktur für die Hauptanalyse verwendet. Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die einen Wert zu Baseline und mindestens einen Wert post-Baseline hatten.</p> <p>AP: Alkalische Phosphatase; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: Least Square Means; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; NRS: Numeric Rating Scale; PBC: Primär biliäre Cholangitis; PRO: Patient-Reported Outcomes; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte mittlere Differenzen; TB: Gesamtbilirubin; ULN: Oberer Grenzwert (upper limit of normal); VAS: Visuelle Analogskala</p>							

In der MMRM-Analyse für die Doppelblindphase zeigte sich für den Endpunkt EQ-5D VAS kein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen Patienten des Elafibranor bzw. Placebo-Arms (LS-MW-Differenz: 1,29 [-1,78; 4,36]; SMD: 0,14 [-0,20; 0,48]).

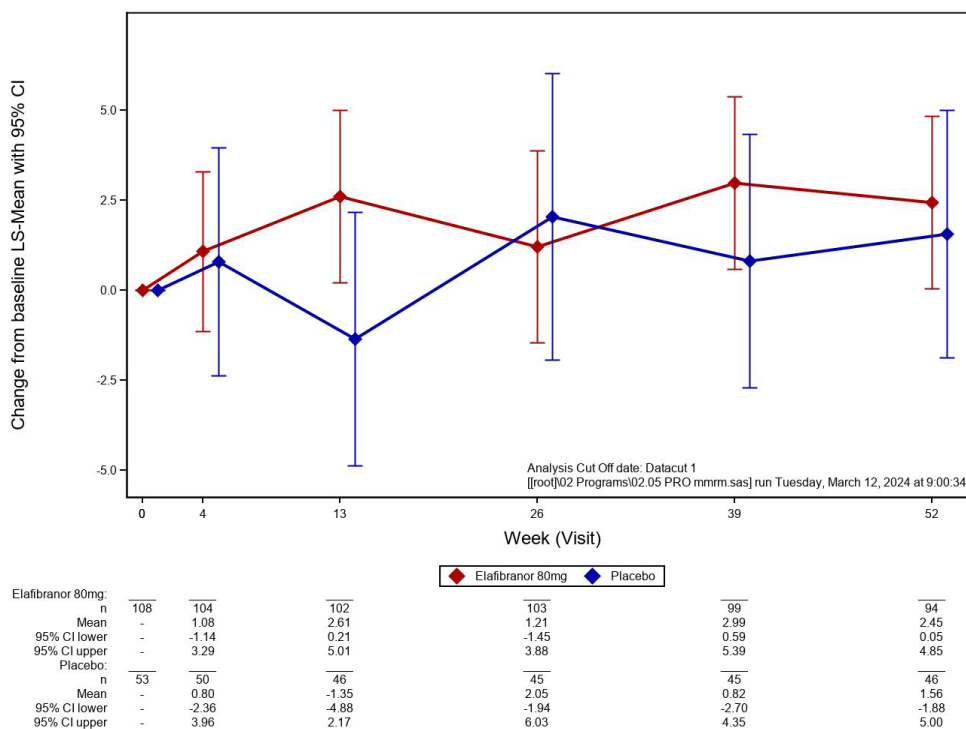


Abbildung 4: Verlauf der tatsächlichen Werte der EQ-5D VAS bis zu Woche 52 in der Studie ELATIVE, Gesamtpopulation

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

In die Bewertung wurde nur die Studie ELATIVE eingeschlossen. Daher wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

In der Studie waren vorwiegend weiße Patienten eingeschlossen und der Anteil der Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf UDCA lag bei über 90 % in beiden Armen. Damit stimmt die Studienpopulation mit der Patientenpopulation im klinischen Versorgungsalltag überein, wodurch eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Studie ELATIVE auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist.

4.3.1.3.1.6 Epworth-Schläfrigkeitsskala (ESS) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-33: Operationalisierung von ESS

Studie	Operationalisierung
ELATIVE	<p>Die ESS ist ein weiteres Instrument und bewertet die „Tagesschläfrigkeit“ und die Auswirkungen von Fatigue auf die täglichen Aktivitäten (Johns 1991, 1992). Das valide Instrument zeichnet sich durch eine hohe Spezifität und Sensibilität aus (Johns 2000).</p> <p>Der ESS ist ein kurzer, selbst auszufüllender Fragebogen, der aus acht Fragen besteht, mit denen die Wahrscheinlichkeit des Einschlafens in verschiedenen Alltagssituationen bewertet werden soll (jede Frage kann mit 0 bis 3 Punkten bewertet werden: „0“ bedeutet keine Wahrscheinlichkeit, „1“ bedeutet geringe Wahrscheinlichkeit, „2“ bedeutet mittlere Wahrscheinlichkeit, „3“ bedeutet hohe Wahrscheinlichkeit). Die acht abgefragten Alltagssituationen umfassen „Sitzen und Lesen“, „Fernsehen“, „nicht-aktives Sitzen in der Öffentlichkeit“, „eine mindestens einstündige Fahrt im Auto als Passagier“, „nachmittags Hinlegen“, „sitzend unterhalten“, „ruhiges Sitzen nach Mittagessen ohne Alkohol“ und „im Auto oder Bus, während er ein paar Minuten verkehrsbedingt hält“. Der ESS-Gesamt-Score stellt die Summe aller Einzel-Fragen dar und hat somit einen Wertebereich von 0 bis 24 Punkten. Niedrigere Werte stellen eine niedrigere Belastung, höhere Werte eine höhere Belastung dar (Johns 1991, 1992). Die Erhebung fand in der ELATIVE-Studie bei Studienbeginn (Visite 1), zu Visite 2 (Woche 4), Visite 3 (Woche 13), Visite 4 (Woche 26), Visite 5 (Woche 39) und Visite 6 (Woche 52) in der gemeinsamen Doppelblind-Phase und danach zu Visite 7 (Woche 78) und Visite 8 (Woche 104) in der variablen Doppelblind-Phase statt.</p> <p>In der Studie ELATIVE ist der ESS als weiterer sekundärer Endpunkt präspezifiziert. Die Analysen werden unter randomisierten Patienten der ITT-Population, die eine Bewertung zu Studienbeginn und mindestens eine Bewertung nach Studienbeginn haben, durchgeführt. Zu allen Erhebungszeitpunkten werden Rücklaufquoten dargestellt. Als Schwellenwert für eine klinisch relevante Verbesserung bzw. Verschlechterung der Morbidität mittels ESS werden eine Veränderung um 15 % der Skalenspannweite, d. h. Veränderung um 3,6 Punkte, entsprechend den aktuellen „Allgemeinen Methoden Version 7.0“ des IQWiG post-hoc berechnet (IQWiG 2023). Höhere Punktzahlen spiegeln eine Verschlechterung wider, während niedrigere Punktzahlen Verbesserung bedeuten.</p> <p>Für den Endpunkt ESS werden die beobachteten Häufigkeiten und Anteile berichtet. Als Effektschätzer für den Therapievergleich werden das OR, das RR und die RD berichtet. Bei den OR-Analysen handelt es sich um stratifizierte Cochran-Mantel-Haenszel-exakte OR. Die Analyse des RR erfolgt mit unstratifizierten Methoden unter Verwendung der Normalapproximation. Die Analyse der RD erfolgt stratifiziert nach der Newcombe-Methode mit Cochran-Mantel-Haenszel-Gewichtungen. Die Stratifizierungsfaktoren sind AP > 3 × ULN oder TB > ULN (ja vs. nein) und PBC Worst Itch NRS Score ≥ 4 (ja vs. nein). In den Analysen wurden Patienten, die die Responseschwelle nicht erreichen konnten, als Non-Responder imputiert. Für alle anderen Patienten wurde die jeweils größte Veränderung gegenüber Studienbeginn herangezogen.</p> <p>Zur Darstellung der Änderung der Morbidität wird zusätzlich ein MMRM verwendet. Dieses berücksichtigt alle Beobachtungszeitpunkte, für die Daten zu beiden Behandlungsgruppen verfügbar sind und mit mindestens 10 Personen im jeweiligen Arm. Die Ergebnisse werden als Unterschied in den LS-Means (Least Square Means) zwischen den Behandlungsgruppen sowie standardisierten mittleren Differenzen (Hedges' g) mit den zugehörigen 95 %-KI dargestellt. Je nach Effektrichtung wird eine Irrelevanz-Schwelle von 0,2 bzw. -0,2 für das 95 %-KI von Hedges' g (SMD) verwendet, um die Relevanz einer statistisch signifikanten mittleren Differenz zu beurteilen. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als „klein“ angesehen werden kann (IQWiG 2023).</p>
<p>AP: Alkalische Phosphatase; ESS: Epworth-Schläfrigkeitsskala; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: Least Square Means; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; NRS: Numeric Rating Scale; OR: Odds Ratio; PBC: Primär biliäre Cholangitis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SMD: Standardisierte mittlere Differenzen; TB: Gesamtbilirubin; ULN: Oberer Grenzwert (upper limit of normal)</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ESS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ELATIVE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wird für die Studie ELATIVE als niedrig eingestuft. Die Untersucher und die Studienteilnehmer waren verblindet und alle Ergebnisse wurden berichtet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ESS als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Rücklaufquoten sind in Tabelle 4-35 dargestellt. In beiden Studienarmen übersteigen sie bis Woche 52 einen Wert von 70 %.

Tabelle 4-35: Rücklaufquoten für ESS aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ELATIVE	Elafibranor n (%)	Placebo n (%)
Anzahl Patienten in Population	108	53
Studienbeginn	107 (99,1)	52 (98,1)
Woche 4	106 (98,1)	51 (96,2)
Woche 13	104 (96,3)	48 (90,6)
Woche 26	104 (96,3)	46 (86,8)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie ELATIVE	Elafibranor n (%)	Placebo n (%)
Woche 39	100 (92,6)	46 (86,8)
Woche 52	95 (88,0)	47 (88,7)
ESS: Epworth-Schläfrigkeitsskala; n: Anzahl; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 4-36: Ergebnisse für klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung des ESS zu Woche 52 aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Elafibranor Patienten mit Ereignis n/N (%)	Placebo Patienten mit Ereignis n/N (%)	Elafibranor vs. Placebo			
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^[1]
Klinisch bedeutsame Verbesserung des ESS zu Woche 52					
38/107 (35,5)	18/52 (34,6)	1,04 [0,48; 2,32]	1,03 [0,65; 1,61]	0,8 % [-15,2 %; 15,7 %]	0,9167
Klinisch bedeutsame Verschlechterung des ESS zu Woche 52					
34/107 (31,8)	14/52 (26,9)	1,27 [0,57; 2,88]	1,18 [0,70; 2,00]	4,8 % [-10,7 %; 18,7 %]	0,5318
Anmerkungen:					
Bei den OR-Analysen handelt es sich um stratifizierte Cochran-Mantel-Haenszel-exakte Odds Ratios. Die RR-Analysen verwenden unstratifizierte Methoden unter Verwendung der Normalapproximation. Stratifizierte 95 %ige RD-KI werden nach der Newcombe-Methode mit Cochran-Mantel-Haenszel-Gewichtungen berechnet.					
Patienten wurden berücksichtigt, wenn mindestens ein Wert zu Studienbeginn verfügbar war. Es wurde eine Non-Responder-Imputation verwendet, wenn nach Studienbeginn Erhebungen fehlten, um das Ansprechen zu beurteilen.					
Stratifizierungsfaktoren: AP > 3 × ULN oder TB > ULN (ja vs. nein) und PBC Worst Itch NRS Score ≥ 4 (ja vs. nein)					
[1] Stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel p-Wert					
AP: Alkalische Phosphatase; ESS: Epworth-Schläfrigkeitsskala; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRS: Numeric Rating Scale; OR: Odds Ratio; PBC: Primär biliäre Cholangitis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TB: Gesamtbilirubin; ULN: Oberer Grenzwert (upper limit of normal)					

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Veränderung gegenüber Studienbeginn des ESS bis zu Woche 52; MMRM-Analyse aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Elafibranor			Placebo			Elafibranor vs. Placebo	
N	MW (SD) Studienbeginn	Veränderung gegenüber Studienbeginn LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studienbeginn	Veränderung gegenüber Studienbeginn LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95 %-KI]	SMD [95 %-KI]
Veränderung gegenüber Studienbeginn des ESS bis zu Woche 52 (Gesamtschätzer)							
106	8,32 (5,07)	-0,41 (0,29)	50	8,77 (5,60)	-0,67 (0,43)	0,26 [-0,75; 1,26]	0,08 [-0,25; 0,42]
<p>Anmerkungen:</p> <p>Die Werte für die Behandlungsarme und die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind LS-Mittelwerte für die Veränderung gegenüber den Ausgangswerten aus einem MMRM-Modell mit dem PRO-Ausgangswert, dem Behandlungsarm, der Visite (Woche), der Interaktion zwischen Behandlung und Visite sowie AP > 3 × ULN oder TB > ULN (ja vs. nein) und PBC Worst Itch NRS Score ≥ 4 (ja vs. nein) als feste Effekte und dem Patienten als Zufallseffekt.</p> <p>Das MMRM-Modell verwendete alle verfügbaren PRO-Daten von den geplanten Visiten bis zu Woche 52, wobei nur Visiten mit Daten für beide Behandlungsarme und mindestens 10 Patienten mit Daten in jedem Arm verwendet wurden. Es wird eine unstrukturierte Kovarianzstruktur für die Hauptanalyse verwendet. Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die einen Wert zu Baseline und mindestens einen Wert post-Baseline hatten.</p> <p>AP: Alkalische Phosphatase; ESS: Epworth-Schläfrigkeitsskala; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: Least Square Means; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; NRS: Numeric Rating Scale; PBC: Primär biliäre Cholangitis; PRO: Patient-Reported Outcomes; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte mittlere Differenzen; TB: Gesamtbilirubin; ULN: Oberer Grenzwert (upper limit of normal)</p>							

In der MMRM-Analyse für die Doppelblindphase zeigte sich für den Endpunkt ESS kein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen Patienten des Elafibranor bzw. Placebo-Arms (LS-MW-Differenz: 0,26 [-0,75; 1,26]; SMD: 0,08 [-0,25; 0,42]).

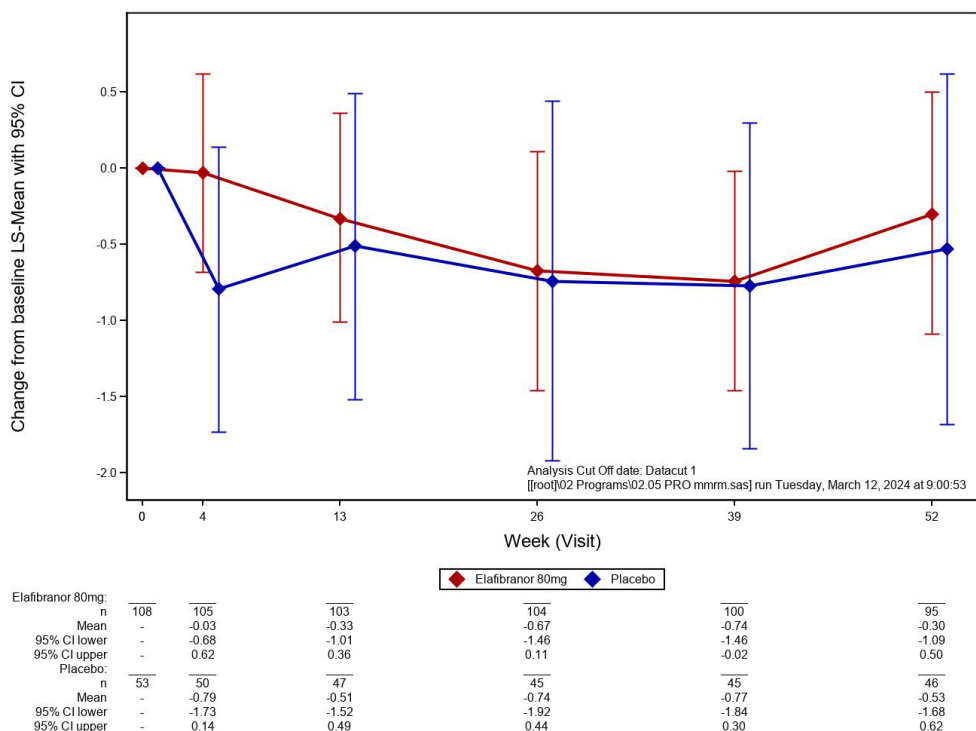


Abbildung 5: Verlauf der tatsächlichen Werte des ESS bis zu Woche 52 in der Studie ELATIVE, Gesamtpopulation

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

In die Bewertung wurde nur die Studie ELATIVE eingeschlossen. Daher wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

In der Studie waren vorwiegend weiße Patienten eingeschlossen und der Anteil der Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf UDCA lag bei über 90 % in beiden Armen. Damit stimmt die Studienpopulation mit der Patientenpopulation im klinischen Versorgungsalltag überein, wodurch eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Studie ELATIVE auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist.

4.3.1.3.1.7 Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) Fatigue Short Form 7a T-Score – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-38: Operationalisierung von PROMIS Fatigue Short Form 7a T-Score

Studie	Operationalisierung
ELATIVE	<p>Das PROMIS Fatigue Short Form-7 ist ein kurzes, selbst auszufüllendes Instrument bestehend aus 7 Fragen, die mit jeweils 1 bis 5 Punkten sowohl das Erleben von Fatigue als auch die Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten durch Fatigue messen. Die sieben Fragen umfassen „allgemeine Müdigkeit“, „starke Erschöpfung“, „Energielosigkeit“, „Fatigue im Arbeitsumfeld“, „klares Denken“, „Müdigkeit zum Baden oder Duschen“ und „Energie zur Anstrengung“. Die Patienten bewerten ihre Symptome für die vorangegangenen 7 Tage. Bei den ersten 6 Fragen steht 1 Punkt für „nie“, 2 Punkte für „selten“, 3 Punkte für „manchmal“, 4 Punkte für „häufig“ und 5 Punkte für „immer“. Bei der letzten Frage ist der Wertebereich umgedreht, da die Frage umgekehrt zu den restlichen Fragen nach Abwesenheit der Fatigue fragt. Somit bedeuten niedrigere Werte stehts eine geringe Belastung, während höhere Werte eine höhere Belastung darstellen. Der Gesamt-Score stellt die Summe aller Einzel-Scores dar und hat somit einen Wertebereich von 7 bis 35 Punkten. Der Gesamtrohwert wird anschließend in einen T-Score umgerechnet. Der T-Score skaliert den Rohwert in einen standardisierten Wert mit einem Mittelwert von 50 und einer SD von 10 um. Der PROMIS Fatigue Short Form 7a Score bietet umfassende Einblicke in die Auswirkungen der Fatigue auf die täglichen Aktivitäten der Patienten und ist somit direkt patientenrelevant (PROMIS 2023). Die Erhebung fand in der ELATIVE-Studie bei Studienbeginn (Visite 1), zu Visite 2 (Woche 4), Visite 3 (Woche 13), Visite 4 (Woche 26), Visite 5 (Woche 39) und Visite 6 (Woche 52) in der gemeinsamen Doppelblind-Phase und danach zu Visite 7 (Woche 78) und Visite 8 (Woche 104) in der variablen Doppelblind-Phase statt.</p> <p>In der Studie ELATIVE ist der PROMIS Fatigue Short Form 7a T-Score als weiterer sekundärer Endpunkt präspezifiziert. Die Analysen werden unter randomisierten Patienten der ITT-Population, die eine Bewertung zu Studienbeginn und mindestens eine Bewertung nach Studienbeginn haben, durchgeführt. Zu allen Erhebungszeitpunkten werden Rücklaufquoten dargestellt. Als Schwellenwert für eine klinisch relevante Verbesserung bzw. Verschlechterung der Morbidität mittels PROMIS Fatigue Short Form 7a T-Score werden eine Veränderung um 15 % der Skalenspannweite, d. h. Veränderung um 8,07 Punkte, entsprechend den aktuellen „Allgemeinen Methoden Version 7.0“ des IQWiG post-hoc berechnet (IQWiG 2023). Höhere Punktzahlen spiegeln eine Verschlechterung wider, während niedrigere Punktzahlen Verbesserung bedeuten.</p> <p>Für den Endpunkt PROMIS Fatigue Short Form 7a T-Score werden die beobachteten Häufigkeiten und Anteile berichtet. Als Effektschätzer für den Therapievergleich werden das OR, das RR und die RD berichtet. Bei den OR-Analysen handelt es sich um stratifizierte Cochran-Mantel-Haenszel-exakte OR. Die Analyse des RR erfolgt mit unstratifizierten Methoden unter Verwendung der Normalapproximation. Die Analyse der RD erfolgt stratifiziert nach der Newcombe-Methode mit Cochran-Mantel-Haenszel-Gewichtungen. Die Stratifizierungsfaktoren sind AP > 3 × ULN oder TB > ULN (ja vs. nein) und PBC Worst Itch NRS Score ≥ 4 (ja vs. nein). In den Analysen wurden Patienten, die die Responseschwelle nicht erreichen konnten, als Non-Responder imputiert. Für alle anderen Patienten wurde die jeweils größte Veränderung gegenüber Studienbeginn herangezogen.</p> <p>Zur Darstellung der Änderung der Morbidität wird zusätzlich ein MMRM verwendet. Dieses berücksichtigt alle Beobachtungszeitpunkte, für die Daten zu beiden Behandlungsgruppen verfügbar sind und mit mindestens 10 Personen im jeweiligen Arm. Die Ergebnisse werden als Unterschied in den LS-Means (Least Square Means) zwischen den Behandlungsgruppen sowie standardisierten mittleren Differenzen (Hedges' g) mit den zugehörigen 95 %-KI dargestellt. Je nach Effektrichtung wird eine Irrelevanz-Schwelle von 0,2 bzw. -0,2 für das 95 %-KI von Hedges' g (SMD) verwendet, um die Relevanz einer statistisch signifikanten mittleren Differenz</p>

Studie	Operationalisierung
	zu beurteilen. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als „klein“ angesehen werden kann (IQWiG 2023).
	AP: Alkalische Phosphatase; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: Least Square Means; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; NRS: Numeric Rating Scale; OR: Odds Ratio; PBC: Primär biliäre Cholangitis; PROMIS: Patient Reported Outcome Measurement Information System; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SMD: Standardisierte mittlere Differenzen; TB: Gesamtbilirubin; ULN: Oberer Grenzwert (upper limit of normal)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PROMIS Fatigue Short Form 7a T-Score in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ELATIVE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wird für die Studie ELATIVE als niedrig eingestuft. Die Untersucher und die Studienteilnehmer waren verblindet und alle Ergebnisse wurden berichtet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PROMIS Fatigue Short Form 7a T-Score als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Rücklaufquoten sind in Tabelle 4-40 dargestellt. In beiden Studienarmen übersteigen sie bis Woche 52 einen Wert von 70 %.

Tabelle 4-40: Rücklaufquoten für PROMIS Fatigue Short Form 7a T-Score aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ELATIVE	Elafibranor n (%)	Placebo n (%)
Anzahl Patienten in Population	108	53
Studienbeginn	107 (99,1)	52 (98,1)
Woche 4	106 (98,1)	51 (96,2)
Woche 13	104 (96,3)	48 (90,6)
Woche 26	104 (96,3)	46 (86,8)
Woche 39	100 (92,6)	46 (86,8)
Woche 52	95 (88,0)	47 (88,7)

n: Anzahl; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System;
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-41: Ergebnisse für klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung des PROMIS Fatigue Short Form 7a T-Scores zu Woche 52 aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Elafibranor	Placebo	Elafibranor vs. Placebo			
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^[1]
Klinisch bedeutsame Verbesserung des PROMIS Fatigue Short Form 7a T-Scores zu Woche 52					
41/107 (38,3)	20/52 (38,5)	0,99 [0,48; 2,09]	1,00 [0,65; 1,52]	-0,2 % [-16,3 %; 15,2 %]	0,9842
Klinisch bedeutsame Verschlechterung des PROMIS Fatigue Short Form 7a T-Scores zu Woche 52					
20/107 (18,7)	10/52 (19,2)	0,97 [0,39; 2,55]	0,97 [0,49; 1,92]	-0,5 % [-14,7 %; 11,5 %]	0,9350

Elafibranor	Placebo	Elafibranor vs. Placebo			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^[1]
Anmerkungen:					
Bei den OR-Analysen handelt es sich um stratifizierte Cochran-Mantel-Haenszel-exakte Odds Ratios.					
Die RR-Analysen verwenden unstratifizierte Methoden unter Verwendung der Normalapproximation.					
Stratifizierte 95 %ige RD-KI werden nach der Newcombe-Methode mit Cochran-Mantel-Haenszel-Gewichtungen berechnet.					
Patienten wurden berücksichtigt, wenn mindestens ein Wert zu Studienbeginn verfügbar war. Es wurde eine Non-Responder-Imputation verwendet, wenn nach Studienbeginn Erhebungen fehlten, um das Ansprechen zu beurteilen.					
Stratifizierungsfaktoren: AP > 3 × ULN oder TB > ULN (ja vs. nein) und PBC Worst Itch NRS Score ≥ 4 (ja vs. nein)					
[1] Stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel p-Wert					
AP: Alkalische Phosphatase; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRS: Numeric Rating Scale; OR: Odds Ratio; PBC: Primär biliäre Cholangitis; PROMIS: Patient Reported Outcome Measurement Information System; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TB: Gesamtbilirubin; ULN: Oberer Grenzwert (upper limit of normal)					

Bis zum Ende der Doppelblindphase zeigten 41 (38,3 %) der Patienten im Elafibranor-Arm und 20 (38,5 %) der Patienten im Placebo-Arm eine klinisch relevante Verbesserung des PROMIS Fatigue Short Form 7a T-Scores. Das Risiko einer Verbesserung war nicht statistisch signifikant unterschiedlich (RR [95 %-KI] 1,00 [0,65; 1,52]). Bis zum Ende der Doppelblindphase zeigten 20 (18,7 %) der Patienten im Elafibranor-Arm und 10 (19,2 %) der Patienten im Placebo-Arm eine klinisch relevante Verschlechterung des PROMIS Fatigue Short Form 7a T-Scores. Das Risiko einer Verschlechterung war nicht statistisch signifikant unterschiedlich (RR [95 %-KI] 0,97 [0,49; 1,92]).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Veränderung gegenüber Studienbeginn des PROMIS Fatigue Short Form 7a T-Scores bis zu Woche 52; MMRM-Analyse aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Elafibranor			Placebo			Elafibranor vs. Placebo	
N	MW (SD) Studienbeginn	Veränderung gegenüber Studienbeginn LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studienbeginn	Veränderung gegenüber Studienbeginn LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95 %-KI]	SMD [95 %-KI]
Veränderung gegenüber Studienbeginn des PROMIS Fatigue Short Form 7a Scores bis zu Woche 52 (Gesamtschätzer)							
106	55,86 (11,57)	-2,10 (0,46)	50	54,70 (11,22)	-0,84 (0,67)	-1,26 [-2,85; 0,32]	-0,26 [-0,60; 0,07]
Anmerkungen:							
Die Werte für die Behandlungsarme und die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind LS-Mittelwerte für die Veränderung gegenüber den Ausgangswerten aus einem MMRM-Modell mit dem PRO-Ausgangswert, dem Behandlungsarm, der Visite (Woche), der Interaktion zwischen Behandlung und Visite sowie AP > 3 × ULN oder TB > ULN (ja vs. nein) und PBC Worst Itch NRS Score ≥ 4 (ja vs. nein) als feste Effekte und dem Patienten als Zufallseffekt.							
Das MMRM-Modell verwendete alle verfügbaren PRO-Daten von den geplanten Visiten bis zu Woche 52, wobei nur Visiten mit Daten für beide Behandlungsarme und mindestens 10 Patienten mit Daten in jedem Arm verwendet wurden. Es wird eine unstrukturierte Kovarianzstruktur für die Hauptanalyse verwendet. Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die einen Wert zu Baseline und mindestens einen Wert post-Baseline hatten.							
AP: Alkalische Phosphatase; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: Least Square Means; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; NRS: Numeric Rating Scale; PBC: Primär biliäre Cholangitis; PRO: Patient-Reported Outcomes; PROMIS: Patient Reported Outcome Measurement Information System; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte mittlere Differenzen; TB: Gesamtbilirubin; ULN: Oberer Grenzwert (upper limit of normal)							

In der MMRM-Analyse für die Doppelblindphase zeigte sich für den Endpunkt PROMIS Fatigue Short Form 7a T-Scores kein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen Patienten des Elafibranor bzw. Placebo-Arms (LS-MW-Differenz: -1,26 [-2,85; 0,32]; SMD: -0,26 [-0,60; 0,07]).

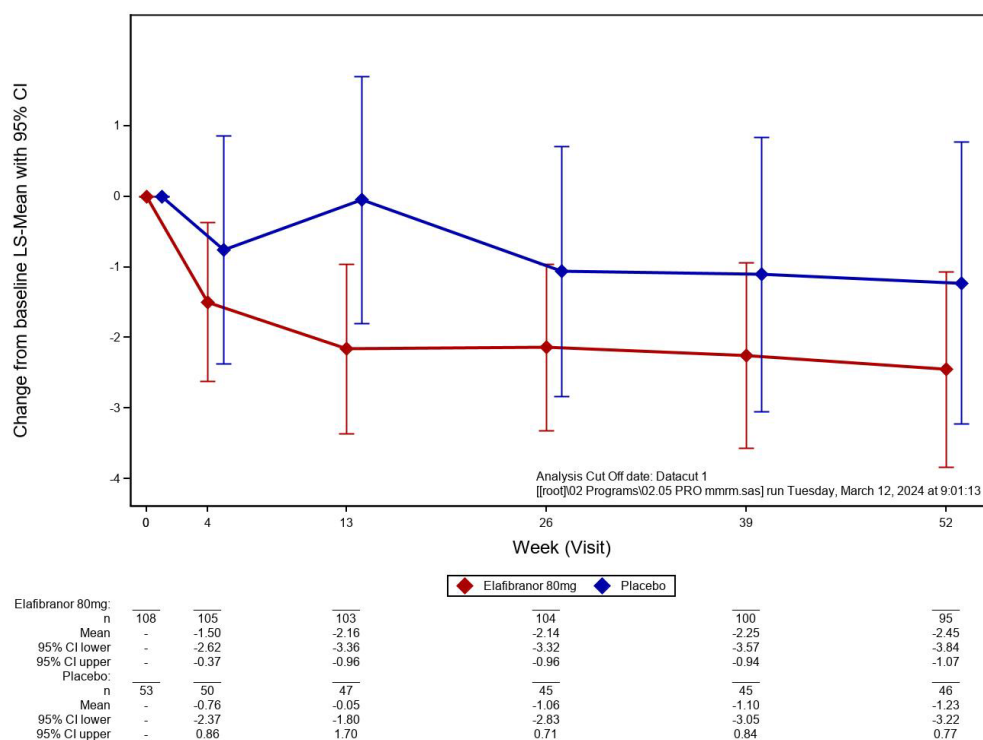


Abbildung 6: Verlauf der tatsächlichen Werte des PROMIS Fatigue Short Form 7a T-Scores bis zu Woche 52 in der Studie ELATIVE, Gesamtpopulation

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

In die Bewertung wurde nur die Studie ELATIVE eingeschlossen. Daher wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

In der Studie waren vorwiegend weiße Patienten eingeschlossen und der Anteil der Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf UDCA lag bei über 90 % in beiden Armen. Damit stimmt die Studienpopulation mit der Patientenpopulation im klinischen Versorgungsalltag überein, wodurch eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Studie ELATIVE auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist.

4.3.1.3.1.8 PBC-40 – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-43: Operationalisierung von PBC-40

Studie	Operationalisierung
ELATIVE	<p>Der PBC-40-Fragebogen ist ein anerkanntes und validiertes Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei PBC-Patienten. Er umfasst 40 Fragen zu sechs Domänen, die verschiedene Auswirkungen der PBC widerspiegeln, darunter Juckreiz (3 Fragen), Fatigue (11 Fragen), emotionale (3 Fragen), soziale (10 Fragen) und kognitive Funktionen (6 Fragen), sowie allgemeine Symptome (7 Fragen). Die Patienten beantworten die Fragen auf einer verbalen Antwortskala mit dem Wertebereich von 1 bis 5 Punkten, die je nach Abschnitt von „nie“ / „überhaupt nicht“ bis „immer“ / „sehr“ reicht. Je nach Anzahl der Fragen in den einzelnen Domänen ergeben sich unterschiedliche Wertebereiche für die Scores der Domänen, die von 3 bis 55 Punkten reichen (Jacoby et al. 2005). Die Erhebung fand in der ELATIVE-Studie bei Studienbeginn (Visite 1), zu Visite 2 (Woche 4), Visite 3 (Woche 13), Visite 4 (Woche 26), Visite 5 (Woche 39) und Visite 6 (Woche 52) in der gemeinsamen Doppelblind-Phase und danach zu Visite 7 (Woche 78) und Visite 8 (Woche 104) in der variablen Doppelblind-Phase statt.</p> <p>In der Studie ELATIVE ist der PBC-40 als weiterer sekundärer Endpunkt präspezifiziert. Die Analysen werden unter randomisierten Patienten der ITT-Population, die eine Bewertung zu Studienbeginn und mindestens eine Bewertung nach Studienbeginn haben, durchgeführt. Zu allen Erhebungszeitpunkten werden Rücklaufquoten dargestellt. Als Schwellenwert für eine klinisch relevante Verbesserung bzw. Verschlechterung der Lebensqualität mittels PBC-40 werden eine Veränderung um 15 % der Skalenspannweite entsprechend den aktuellen „Allgemeinen Methoden Version 7.0“ des IQWiG post-hoc berechnet (IQWiG 2023). Dies entspricht für den PBC-40 Jucken einer Veränderung um 1,8 Punkte, den PBC-40 Symptome einer Veränderung um 4,2 Punkte, den PBC-40 Fatigue einer Veränderung um 6,6 Punkte, den PBC-40 kognitive Funktion einer Veränderung um 3,6 Punkte, den PBC-40 emotionale Domäne einer Veränderung um 1,8 Punkte und den PBC-40 soziale Domäne einer Veränderung um 6,0 Punkte. Höhere Punktzahlen spiegeln eine Verschlechterung wider, während niedrigere Punktzahlen Verbesserung bedeuten.</p> <p>Für den Endpunkt PBC-40 werden die beobachteten Häufigkeiten und Anteile berichtet. Als Effektschätzer für den Therapievergleich werden das OR, das RR und die RD berichtet. Bei den OR-Analysen handelt es sich um stratifizierte Cochran-Mantel-Haenszel-exakte OR. Die Analyse des RR erfolgt mit unstratifizierten Methoden unter Verwendung der Normalapproximation. Die Analyse der RD erfolgt stratifiziert nach der Newcombe-Methode mit Cochran-Mantel-Haenszel-Gewichtungen. Die Stratifizierungsfaktoren sind $AP > 3 \times ULN$ oder $TB > ULN$ (ja vs. nein) und PBC Worst Itch NRS Score ≥ 4 (ja vs. nein). In den Analysen wurden Patienten, die die Responseschwelle nicht erreichen konnten, als Non-Responder imputiert. Für alle anderen Patienten wurde die jeweils größte Veränderung gegenüber Studienbeginn herangezogen.</p> <p>Zur Darstellung der Änderung der Lebensqualität wird zusätzlich ein MMRM verwendet. Dieses berücksichtigt alle Beobachtungszeitpunkte, für die Daten zu beiden Behandlungsgruppen verfügbar sind und mit mindestens 10 Personen im jeweiligen Arm. Die Ergebnisse werden als Unterschied in den LS-Means (Least Square Means) zwischen den Behandlungsgruppen sowie standardisierten mittleren Differenzen (Hedges' g) mit den zugehörigen 95 %-KI dargestellt. Je nach Effektrichtung wird eine Irrelevanz-Schwelle von 0,2 bzw. -0,2 für das 95 %-KI von Hedges' g (SMD) verwendet, um die Relevanz einer statistisch signifikanten mittleren Differenz zu beurteilen. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als „klein“ angesehen werden kann (IQWiG 2023).</p>
<p>AP: Alkalische Phosphatase; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: Least Square Means; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; NRS: Numeric Rating Scale; OR: Odds Ratio; PBC: Primär biliäre Cholangitis;</p>	

Studie	Operationalisierung
	RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SMD: Standardisierte mittlere Differenzen; TB: Gesamtbilirubin; ULN: Oberer Grenzwert (upper limit of normal)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PBC-40 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ELATIVE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wird für die Studie ELATIVE als niedrig eingestuft. Die Untersucher und die Studienteilnehmer waren verblindet und alle Ergebnisse wurden berichtet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PBC-40 für alle Domänen als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Rücklaufquoten sind in Tabelle 4-45 dargestellt. In beiden Studienarmen übersteigen sie bis Woche 52 für alle Subskalen einen Wert von 70 %.

Tabelle 4-45: Rücklaufquoten für PBC-40 Score aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ELATIVE	Gesamtpopulation	
	Elafibranor n (%)	Placebo n (%)
Anzahl Patienten in Population	108	53
Jucken		
Studienbeginn	107 (99,1)	52 (98,1)
Woche 4	106 (98,1)	51 (96,2)
Woche 13	104 (96,3)	48 (90,6)
Woche 26	104 (96,3)	46 (86,8)
Woche 39	100 (92,6)	46 (86,8)
Woche 52	95 (88,0)	47 (88,7)
Symptome		
Studienbeginn	107 (99,1)	52 (98,1)
Woche 4	106 (98,1)	51 (96,2)
Woche 13	104 (96,3)	48 (90,6)
Woche 26	104 (96,3)	46 (86,8)
Woche 39	100 (92,6)	46 (86,8)
Woche 52	95 (88,0)	47 (88,7)
Fatigue		
Studienbeginn	107 (99,1)	52 (98,1)
Woche 4	106 (98,1)	51 (96,2)
Woche 13	104 (96,3)	48 (90,6)
Woche 26	104 (96,3)	46 (86,8)
Woche 39	100 (92,6)	46 (86,8)
Woche 52	95 (88,0)	47 (88,7)
Kognitive Funktion		
Studienbeginn	107 (99,1)	52 (98,1)
Woche 4	106 (98,1)	51 (96,2)
Woche 13	104 (96,3)	48 (90,6)
Woche 26	104 (96,3)	46 (86,8)
Woche 39	100 (92,6)	46 (86,8)
Woche 52	95 (88,0)	47 (88,7)
Emotionale Domäne		
Studienbeginn	107 (99,1)	52 (98,1)
Woche 4	106 (98,1)	51 (96,2)
Woche 13	104 (96,3)	48 (90,6)

Studie ELATIVE	Gesamtpopulation	
	Elafibranor n (%)	Placebo n (%)
Woche 26	104 (96,3)	46 (86,8)
Woche 39	100 (92,6)	46 (86,8)
Woche 52	95 (88,0)	47 (88,7)
Soziale Domäne		
Studienbeginn	107 (99,1)	52 (98,1)
Woche 4	106 (98,1)	51 (96,2)
Woche 13	104 (96,3)	48 (90,6)
Woche 26	104 (96,3)	46 (86,8)
Woche 39	100 (92,6)	46 (86,8)
Woche 52	95 (88,0)	47 (88,7)
n: Anzahl; PBC: Primär biliäre Cholangitis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 4-46: Ergebnisse für klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung des PBC-40 Jucken zu Woche 52 aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Elafibranor	Placebo	Elafibranor vs. Placebo			
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^[1]
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)				
Klinisch bedeutsame Verbesserung des PBC-40 Jucken zu Woche 52					
48/107 (44,9)	14/52 (26,9)	2,45 [1,09; 6,18]	1,67 [1,02; 2,73]	17,9 % [1,8 %; 31,8 %]	0,0188
Klinisch bedeutsame Verschlechterung des PBC-40 Jucken zu Woche 52					
20/107 (18,7)	13/52 (25,0)	0,69 [0,29; 1,69]	0,75 [0,40; 1,38]	-6,2 % [-20,8 %; 6,8 %]	0,3646
Anmerkungen:					
Bei den OR-Analysen handelt es sich um stratifizierte Cochran-Mantel-Haenszel-exakte Odds Ratios.					
Die RR-Analysen verwenden unstratifizierte Methoden unter Verwendung der Normalapproximation.					
Stratifizierte 95 %ige RD-KI werden nach der Newcombe-Methode mit Cochran-Mantel-Haenszel-Gewichtungen berechnet.					
Patienten wurden berücksichtigt, wenn mindestens ein Wert zu Studienbeginn verfügbar war. Es wurde eine Non-Responder-Imputation verwendet, wenn nach Studienbeginn Erhebungen fehlten, um das Ansprechen zu beurteilen.					
Stratifizierungsfaktoren: AP > 3 × ULN oder TB > ULN (ja vs. nein) und PBC Worst Itch NRS Score ≥ 4 (ja vs. nein)					
[1] Stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel p-Wert					
AP: Alkalische Phosphatase; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRS: Numeric Rating Scale; OR: Odds Ratio; PBC: Primär biliäre Cholangitis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TB: Gesamtbilirubin; ULN: Oberer Grenzwert (upper limit of normal)					

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

Tabelle 4-47: Ergebnisse für klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung des PBC-40 Symptome zu Woche 52 aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Elafibranor Patienten mit Ereignis n/N (%)	Placebo Patienten mit Ereignis n/N (%)	Elafibranor vs. Placebo			
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^[1]
Klinisch bedeutsame Verbesserung des PBC-40 Symptome zu Woche 52					
21/107 (19,6)	16/52 (30,8)	0,56 [0,25; 1,27]	0,64 [0,36; 1,12]	-11,2 % [-26,1 %; 2,7 %]	0,1221
Klinisch bedeutsame Verschlechterung des PBC-40 Symptome zu Woche 52					
20/107 (18,7)	5/52 (9,6)	2,23 [0,73; 8,13]	1,94 [0,77; 4,89]	9,1 % [-3,5 %; 19,2 %]	0,1334
Anmerkungen:					
Bei den OR-Analysen handelt es sich um stratifizierte Cochran-Mantel-Haenszel-exakte Odds Ratios. Die RR-Analysen verwenden unstratifizierte Methoden unter Verwendung der Normalapproximation. Stratifizierte 95 %ige RD-KI werden nach der Newcombe-Methode mit Cochran-Mantel-Haenszel-Gewichtungen berechnet.					
Patienten wurden berücksichtigt, wenn mindestens ein Wert zu Studienbeginn verfügbar war. Es wurde eine Non-Responder-Imputation verwendet, wenn nach Studienbeginn Erhebungen fehlten, um das Ansprechen zu beurteilen.					
Stratifizierungsfaktoren: AP > 3 × ULN oder TB > ULN (ja vs. nein) und PBC Worst Itch NRS Score ≥ 4 (ja vs. nein)					
[1] Stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel p-Wert					
AP: Alkalische Phosphatase; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRS: Numeric Rating Scale; OR: Odds Ratio; PBC: Primär biliäre Cholangitis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TB: Gesamtbilirubin; ULN: Oberer Grenzwert (upper limit of normal)					

Bis zum Ende der Doppelblindphase zeigten 21 (19,6 %) der Patienten im Elafibranor-Arm und 16 (30,8 %) der Patienten im Placebo-Arm eine klinisch relevante Verbesserung des PBC-40 Symptome. Das Risiko einer Verbesserung war nicht statistisch signifikant unterschiedlich (RR

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

Tabelle 4-48: Ergebnisse für klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung des PBC-40 Fatigue zu Woche 52 aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Elafibranor	Placebo	Elafibranor vs. Placebo			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^[1]
Klinisch bedeutsame Verbesserung des PBC-40 Fatigue zu Woche 52					
36/107 (33,6)	17/52 (32,7)	1,05 [0,48; 2,30]	1,03 [0,64; 1,65]	0,9 % [-14,9 %; 15,6 %]	0,9060
Klinisch bedeutsame Verschlechterung des PBC-40 Fatigue zu Woche 52					
25/107 (23,4)	12/52 (23,1)	1,02 [0,44; 2,45]	1,01 [0,55; 1,85]	0,3 % [-14,5 %; 13,2 %]	0,9656
Anmerkungen:					
Bei den OR-Analysen handelt es sich um stratifizierte Cochran-Mantel-Haenszel-exakte Odds Ratios. Die RR-Analysen verwenden unstratifizierte Methoden unter Verwendung der Normalapproximation. Stratifizierte 95 %ige RD-KI werden nach der Newcombe-Methode mit Cochran-Mantel-Haenszel-Gewichtungen berechnet.					
Patienten wurden berücksichtigt, wenn mindestens ein Wert zu Studienbeginn verfügbar war. Es wurde eine Non-Responder-Imputation verwendet, wenn nach Studienbeginn Erhebungen fehlten, um das Ansprechen zu beurteilen.					
Stratifizierungsfaktoren: AP > 3 × ULN oder TB > ULN (ja vs. nein) und PBC Worst Itch NRS Score ≥ 4 (ja vs. nein)					
[1] Stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel p-Wert					
AP: Alkalische Phosphatase; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRS: Numeric Rating Scale; OR: Odds Ratio; PBC: Primär biliäre Cholangitis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TB: Gesamtbilirubin; ULN: Oberer Grenzwert (upper limit of normal)					

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

Tabelle 4-49: Ergebnisse für klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung des PBC-40 kognitive Funktion zu Woche 52 aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Elafibranor	Placebo	Elafibranor vs. Placebo			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^[1]
Klinisch bedeutsame Verbesserung des PBC-40 kognitive Funktion zu Woche 52					
38/107 (35,5)	18/52 (34,6)	1,04 [0,49; 2,25]	1,03 [0,65; 1,61]	0,9 % [-15,1 %; 15,7 %]	0,9113
Klinisch bedeutsame Verschlechterung des PBC-40 kognitive Funktion zu Woche 52					
35/107 (32,7)	10/52 (19,2)	2,01 [0,87; 4,99]	1,70 [0,92; 3,16]	13,5 % [-1,7 %; 26,1 %]	0,0806
Anmerkungen:					
Bei den OR-Analysen handelt es sich um stratifizierte Cochran-Mantel-Haenszel-exakte Odds Ratios. Die RR-Analysen verwenden unstratifizierte Methoden unter Verwendung der Normalapproximation. Stratifizierte 95 %ige RD-KI werden nach der Newcombe-Methode mit Cochran-Mantel-Haenszel-Gewichtungen berechnet.					
Patienten wurden berücksichtigt, wenn mindestens ein Wert zu Studienbeginn verfügbar war. Es wurde eine Non-Responder-Imputation verwendet, wenn nach Studienbeginn Erhebungen fehlten, um das Ansprechen zu beurteilen.					
Stratifizierungsfaktoren: AP > 3 × ULN oder TB > ULN (ja vs. nein) und PBC Worst Itch NRS Score ≥ 4 (ja vs. nein)					
[1] Stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel p-Wert					
AP: Alkalische Phosphatase; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRS: Numeric Rating Scale; OR: Odds Ratio; PBC: Primär biliäre Cholangitis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TB: Gesamtbilirubin; ULN: Oberer Grenzwert (upper limit of normal)					

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

Tabelle 4-50: Ergebnisse für klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung des PBC-40 emotionale Domäne zu Woche 52 aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Elafibranor	Placebo	Elafibranor vs. Placebo			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^[1]
Klinisch bedeutsame Verbesserung des PBC-40 emotionale Domäne zu Woche 52					
54/107 (50,5)	23/52 (44,2)	1,29 [0,62; 2,72]	1,14 [0,80; 1,63]	6,2 % [-10,2 %; 21,9 %]	0,4551
Klinisch bedeutsame Verschlechterung des PBC-40 emotionale Domäne zu Woche 52					
32/107 (29,9)	17/52 (32,7)	0,88 [0,41; 1,92]	0,91 [0,56; 1,49]	-2,8 % [-18,5 %; 11,7 %]	0,7180
Anmerkungen:					
Bei den OR-Analysen handelt es sich um stratifizierte Cochran-Mantel-Haenszel-exakte Odds Ratios. Die RR-Analysen verwenden unstratifizierte Methoden unter Verwendung der Normalapproximation. Stratifizierte 95 %ige RD-KI werden nach der Newcombe-Methode mit Cochran-Mantel-Haenszel-Gewichtungen berechnet.					
Patienten wurden berücksichtigt, wenn mindestens ein Wert zu Studienbeginn verfügbar war. Es wurde eine Non-Responder-Imputation verwendet, wenn nach Studienbeginn Erhebungen fehlten, um das Ansprechen zu beurteilen.					
Stratifizierungsfaktoren: AP > 3 × ULN oder TB > ULN (ja vs. nein) und PBC Worst Itch NRS Score ≥ 4 (ja vs. nein)					
[1] Stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel p-Wert					
AP: Alkalische Phosphatase; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRS: Numeric Rating Scale; OR: Odds Ratio; PBC: Primär biliäre Cholangitis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TB: Gesamtbilirubin; ULN: Oberer Grenzwert (upper limit of normal)					

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

Tabelle 4-51: Ergebnisse für klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung des PBC-40 soziale Domäne zu Woche 52 aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Elafibranor	Placebo	Elafibranor vs. Placebo			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^[1]
Klinisch bedeutsame Verbesserung des PBC-40 soziale Domäne zu Woche 52					
38/107 (35,5)	15/52 (28,8)	1,37 [0,63; 3,05]	1,23 [0,75; 2,02]	6,7 % [-9,1 %; 20,8 %]	0,3986
Klinisch bedeutsame Verschlechterung des PBC-40 soziale Domäne zu Woche 52					
27/107 (25,2)	16/52 (30,8)	0,76 [0,35; 1,70]	0,82 [0,49; 1,38]	-5,5 % [-20,9 %; 8,6 %]	0,4639
Anmerkungen:					
Bei den OR-Analysen handelt es sich um stratifizierte Cochran-Mantel-Haenszel-exakte Odds Ratios. Die RR-Analysen verwenden unstratifizierte Methoden unter Verwendung der Normalapproximation. Stratifizierte 95 %ige RD-KI werden nach der Newcombe-Methode mit Cochran-Mantel-Haenszel-Gewichtungen berechnet.					
Patienten wurden berücksichtigt, wenn mindestens ein Wert zu Studienbeginn verfügbar war. Es wurde eine Non-Responder-Imputation verwendet, wenn nach Studienbeginn Erhebungen fehlten, um das Ansprechen zu beurteilen.					
Stratifizierungsfaktoren: AP > 3 × ULN oder TB > ULN (ja vs. nein) und PBC Worst Itch NRS Score ≥ 4 (ja vs. nein)					
[1] Stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel p-Wert					
AP: Alkalische Phosphatase; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRS: Numeric Rating Scale; OR: Odds Ratio; PBC: Primär biliäre Cholangitis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TB: Gesamtbilirubin; ULN: Oberer Grenzwert (upper limit of normal)					

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Veränderung gegenüber Studienbeginn des PBC-40 Jucken bis zu Woche 52; MMRM-Analyse aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Elafibranor			Placebo			Elafibranor vs. Placebo	
N	MW (SD) Studienbeginn	Veränderung gegenüber Studienbeginn LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studienbeginn	Veränderung gegenüber Studienbeginn LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95 %-KI]	SMD [95 %-KI]
Veränderung gegenüber Studienbeginn des PBC-40 Jucken bis zu Woche 52 (Gesamtschätzer)							
106	5,79 (3,58)	-1,16 (0,18)	50	5,25 (3,70)	-0,28 (0,26)	-0,88 [-1,50; -0,27]	-0,47 [-0,81; -0,13]
Anmerkungen:							
Die Werte für die Behandlungsarme und die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind LS-Mittelwerte für die Veränderung gegenüber den Ausgangswerten aus einem MMRM-Modell mit dem PRO-Ausgangswert, dem Behandlungsarm, der Visite (Woche), der Interaktion zwischen Behandlung und Visite sowie AP > 3 × ULN oder TB > ULN (ja vs. nein) und PBC Worst Itch NRS Score ≥ 4 (ja vs. nein) als feste Effekte und dem Patienten als Zufallseffekt.							
Das MMRM-Modell verwendete alle verfügbaren PRO-Daten von den geplanten Visiten bis zu Woche 52, wobei nur Visiten mit Daten für beide Behandlungsarme und mindestens 10 Patienten mit Daten in jedem Arm verwendet wurden. Es wird eine unstrukturierte Kovarianzstruktur für die Hauptanalyse verwendet. Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die einen Wert zu Baseline und mindestens einen Wert post-Baseline hatten.							
AP: Alkalische Phosphatase; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: Least Square Means; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; NRS: Numeric Rating Scale; PBC: Primär biliäre Cholangitis; PRO: Patient-Reported Outcomes; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte mittlere Differenzen; TB: Gesamtbilirubin; ULN: Oberer Grenzwert (upper limit of normal)							

In der MMRM-Analyse für die Doppelblindphase zeigte sich für den Endpunkt PBC40 Jucken ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten des Elafibranor bzw. Placebo-Arms (LS-MW-Differenz: -0,88 [-1,50; -0,27]) Die klinische Relevanz wurde mit einer SMD -0,47 [-0,81; -0,13] nicht erreicht.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Veränderung gegenüber Studienbeginn des PBC-40 Symptome bis zu Woche 52; MMRM-Analyse aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Elafibranor			Placebo			Elafibranor vs. Placebo	
N	MW (SD) Studienbeginn	Veränderung gegenüber Studienbeginn LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studienbeginn	Veränderung gegenüber Studienbeginn LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95 %-KI]	SMD [95 %-KI]
Veränderung gegenüber Studienbeginn des PBC-40 Symptome bis zu Woche 52 (Gesamtschätzer)							
106	15,36 (5,65)	-0,10 (0,23)	50	15,62 (5,17)	-0,84 (0,34)	0,73 [-0,07; 1,54]	0,30 [-0,04; 0,64]
Anmerkungen: Die Werte für die Behandlungsarme und die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind LS-Mittelwerte für die Veränderung gegenüber den Ausgangswerten aus einem MMRM-Modell mit dem PRO-Ausgangswert, dem Behandlungsarm, der Visite (Woche), der Interaktion zwischen Behandlung und Visite sowie AP > 3 × ULN oder TB > ULN (ja vs. nein) und PBC Worst Itch NRS Score ≥ 4 (ja vs. nein) als feste Effekte und dem Patienten als Zufallseffekt. Das MMRM-Modell verwendete alle verfügbaren PRO-Daten von den geplanten Visiten bis zu Woche 52, wobei nur Visiten mit Daten für beide Behandlungsarme und mindestens 10 Patienten mit Daten in jedem Arm verwendet wurden. Es wird eine unstrukturierte Kovarianzstruktur für die Hauptanalyse verwendet. Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die einen Wert zu Baseline und mindestens einen Wert post-Baseline hatten. AP: Alkalische Phosphatase; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: Least Square Means; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; NRS: Numeric Rating Scale; PBC: Primär biliäre Cholangitis; PRO: Patient-Reported Outcomes; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte mittlere Differenzen; TB: Gesamtbilirubin; ULN: Oberer Grenzwert (upper limit of normal)							

In der MMRM-Analyse für die Doppelblindphase zeigte sich für den Endpunkt PBC-40 Symptome kein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen Patienten des Elafibranor bzw. Placebo-Arms (LS-MW-Differenz: 0,73 [-0,07; 1,54]; SMD: 0,30 [-0,04; 0,64]).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Veränderung gegenüber Studienbeginn des PBC-40 Fatigue bis zu Woche 52; MMRM-Analyse aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Elafibranor			Placebo			Elafibranor vs. Placebo	
N	MW (SD) Studienbeginn	Veränderung gegenüber Studienbeginn LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studienbeginn	Veränderung gegenüber Studienbeginn LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95 %-KI]	SMD [95 %-KI]
Veränderung gegenüber Studienbeginn des PBC-40 Fatigue bis zu Woche 52 (Gesamtschätzer)							
106	28,43 (11,56)	-1,58 (0,51)	50	28,48 (11,55)	-1,09 (0,75)	-0,49 [-2,25; 1,28]	-0,09 [-0,43; 0,24]
Anmerkungen: Die Werte für die Behandlungsarme und die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind LS-Mittelwerte für die Veränderung gegenüber den Ausgangswerten aus einem MMRM-Modell mit dem PRO-Ausgangswert, dem Behandlungsarm, der Visite (Woche), der Interaktion zwischen Behandlung und Visite sowie AP > 3 × ULN oder TB > ULN (ja vs. nein) und PBC Worst Itch NRS Score ≥ 4 (ja vs. nein) als feste Effekte und dem Patienten als Zufallseffekt. Das MMRM-Modell verwendete alle verfügbaren PRO-Daten von den geplanten Visiten bis zu Woche 52, wobei nur Visiten mit Daten für beide Behandlungsarme und mindestens 10 Patienten mit Daten in jedem Arm verwendet wurden. Es wird eine unstrukturierte Kovarianzstruktur für die Hauptanalyse verwendet. Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die einen Wert zu Baseline und mindestens einen Wert post-Baseline hatten. AP: Alkalische Phosphatase; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: Least Square Means; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; NRS: Numeric Rating Scale; PBC: Primär biliäre Cholangitis; PRO: Patient-Reported Outcomes; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte mittlere Differenzen; TB: Gesamtbilirubin; ULN: Oberer Grenzwert (upper limit of normal)							

In der MMRM-Analyse für die Doppelblindphase zeigte sich für den Endpunkt PBC-40 Fatigue kein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen Patienten des Elafibranor bzw. Placebo-Arms (LS-MW-Differenz: -0,49 [-2,25; 1,28]; SMD: -0,09 [-0,43; 0,24]).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Veränderung gegenüber Studienbeginn des PBC-40 kognitive Funktion bis zu Woche 52; MMRM-Analyse aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Elafibranor			Placebo			Elafibranor vs. Placebo	
N	MW (SD) Studienbeginn	Veränderung gegenüber Studienbeginn LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studienbeginn	Veränderung gegenüber Studienbeginn LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95 %-KI]	SMD [95 %-KI]
Veränderung gegenüber Studienbeginn des PBC-40 kognitive Funktion bis zu Woche 52 (Gesamtschätzer)							
106	12,89 (6,39)	-0,25 (0,30)	50	13,37 (6,74)	-0,58 (0,44)	0,33 [-0,71; 1,38]	0,11 [-0,23; 0,44]
Anmerkungen: Die Werte für die Behandlungsarme und die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind LS-Mittelwerte für die Veränderung gegenüber den Ausgangswerten aus einem MMRM-Modell mit dem PRO-Ausgangswert, dem Behandlungsarm, der Visite (Woche), der Interaktion zwischen Behandlung und Visite sowie AP > 3 × ULN oder TB > ULN (ja vs. nein) und PBC Worst Itch NRS Score ≥ 4 (ja vs. nein) als feste Effekte und dem Patienten als Zufallseffekt. Das MMRM-Modell verwendete alle verfügbaren PRO-Daten von den geplanten Visiten bis zu Woche 52, wobei nur Visiten mit Daten für beide Behandlungsarme und mindestens 10 Patienten mit Daten in jedem Arm verwendet wurden. Es wird eine unstrukturierte Kovarianzstruktur für die Hauptanalyse verwendet. Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die einen Wert zu Baseline und mindestens einen Wert post-Baseline hatten. AP: Alkalische Phosphatase; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: Least Square Means; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; NRS: Numeric Rating Scale; PBC: Primär biliäre Cholangitis; PRO: Patient-Reported Outcomes; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte mittlere Differenzen; TB: Gesamtbilirubin; ULN: Oberer Grenzwert (upper limit of normal)							

In der MMRM-Analyse für die Doppelblindphase zeigte sich für den Endpunkt PBC-40 kognitive Funktion kein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen Patienten des Elafibranor bzw. Placebo-Arms (LS-MW-Differenz: 0,33 [-0,71; 1,38]; SMD: 0,11 [-0,23; 0,44]).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Veränderung gegenüber Studienbeginn des PBC-40 emotionale Domäne bis zu Woche 52; MMRM-Analyse aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Elafibranor			Placebo			Elafibranor vs. Placebo	
N	MW (SD) Studienbeginn	Veränderung gegenüber Studienbeginn LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studienbeginn	Veränderung gegenüber Studienbeginn LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95 %-KI]	SMD [95 %-KI]
Veränderung gegenüber Studienbeginn des PBC-40 emotionale Domäne bis zu Woche 52 (Gesamtschätzer)							
106	8,02 (3,40)	-0,56 (0,18)	50	8,33 (3,33)	-0,53 (0,26)	-0,03 [-0,64; 0,58]	-0,02 [-0,35; 0,32]
Anmerkungen: Die Werte für die Behandlungsarme und die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind LS-Mittelwerte für die Veränderung gegenüber den Ausgangswerten aus einem MMRM-Modell mit dem PRO-Ausgangswert, dem Behandlungsarm, der Visite (Woche), der Interaktion zwischen Behandlung und Visite sowie AP > 3 × ULN oder TB > ULN (ja vs. nein) und PBC Worst Itch NRS Score ≥ 4 (ja vs. nein) als feste Effekte und dem Patienten als Zufallseffekt. Das MMRM-Modell verwendete alle verfügbaren PRO-Daten von den geplanten Visiten bis zu Woche 52, wobei nur Visiten mit Daten für beide Behandlungsarme und mindestens 10 Patienten mit Daten in jedem Arm verwendet wurden. Es wird eine unstrukturierte Kovarianzstruktur für die Hauptanalyse verwendet. Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die einen Wert zu Baseline und mindestens einen Wert post-Baseline hatten. AP: Alkalische Phosphatase; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: Least Square Means; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; NRS: Numeric Rating Scale; PBC: Primär biliäre Cholangitis; PRO: Patient-Reported Outcomes; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte mittlere Differenzen; TB: Gesamtbilirubin; ULN: Oberer Grenzwert (upper limit of normal)							

In der MMRM-Analyse für die Doppelblindphase zeigte sich für den Endpunkt PBC-40 emotionale Domäne kein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen Patienten des Elafibranor bzw. Placebo-Arms (LS-MW-Differenz: -0,03 [-0,64; 0,58]; SMD: -0,02 [-0,35; 0,32]).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Veränderung gegenüber Studienbeginn des PBC-40 soziale Domäne bis zu Woche 52; MMRM-Analyse aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Elafibranor			Placebo			Elafibranor vs. Placebo	
N	MW (SD) Studienbeginn	Veränderung gegenüber Studienbeginn LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studienbeginn	Veränderung gegenüber Studienbeginn LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95 %-KI]	SMD [95 %-KI]
Veränderung gegenüber Studienbeginn des PBC-40 soziale Domäne bis zu Woche 52 (Gesamtschätzer)							
106	24,63 (8,36)	-1,01 (0,44)	50	24,10 (8,23)	-0,53 (0,64)	-0,48 [-1,98; 1,02]	-0,11 [-0,44; 0,23]
Anmerkungen:							
Die Werte für die Behandlungsarme und die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind LS-Mittelwerte für die Veränderung gegenüber den Ausgangswerten aus einem MMRM-Modell mit dem PRO-Ausgangswert, dem Behandlungsarm, der Visite (Woche), der Interaktion zwischen Behandlung und Visite sowie $AP > 3 \times ULN$ oder $TB > ULN$ (ja vs. nein) und PBC Worst Itch NRS Score ≥ 4 (ja vs. nein) als feste Effekte und dem Patienten als Zufallseffekt. Das MMRM-Modell verwendete alle verfügbaren PRO-Daten von den geplanten Visiten bis zu Woche 52, wobei nur Visiten mit Daten für beide Behandlungsarme und mindestens 10 Patienten mit Daten in jedem Arm verwendet wurden. Es wird eine unstrukturierte Kovarianzstruktur für die Hauptanalyse verwendet. Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die einen Wert zu Baseline und mindestens einen Wert post-Baseline hatten.							
AP: Alkalische Phosphatase; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: Least Square Means; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; NRS: Numeric Rating Scale; PBC: Primär biliäre Cholangitis; PRO: Patient-Reported Outcomes; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte mittlere Differenzen; TB: Gesamtbilirubin; ULN: Oberer Grenzwert (upper limit of normal)							

In der MMRM-Analyse für die Doppelblindphase zeigte sich für den Endpunkt PBC-40 soziale Domäne kein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen Patienten des Elafibranor bzw. Placebo-Arms (LS-MW-Differenz: -0,48 [-1,98; 1,02]; SMD: -0,11 [-0,44; 0,23]).

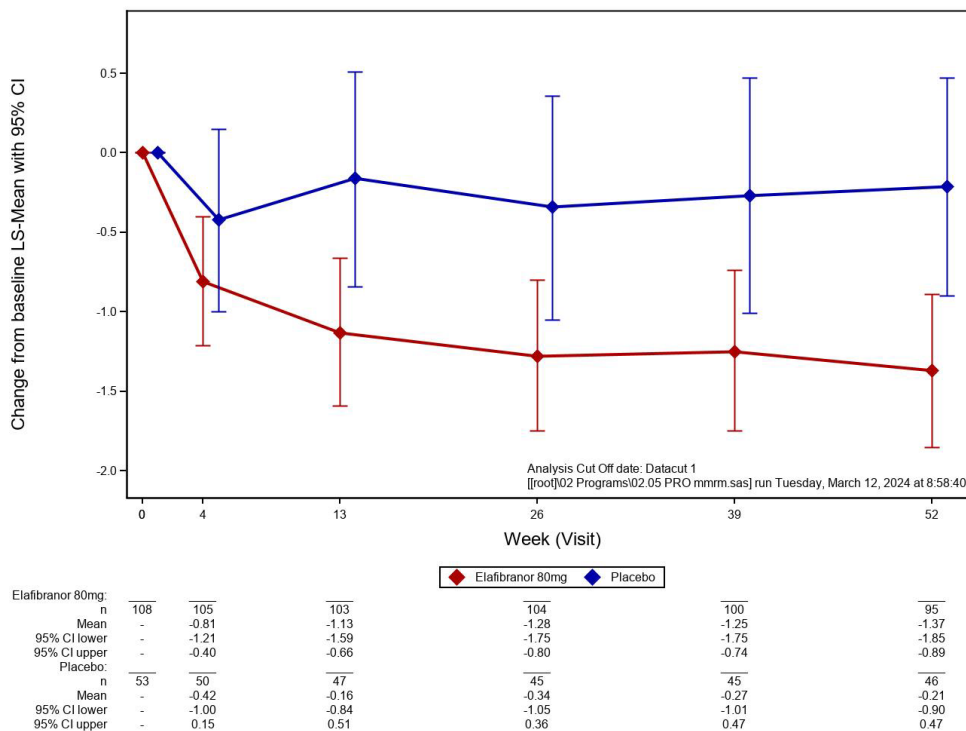


Abbildung 7: Verlauf der tatsächlichen Werte des PBC-40 Jucken bis zu Woche 52 in der Studie ELATIVE, Gesamtpopulation

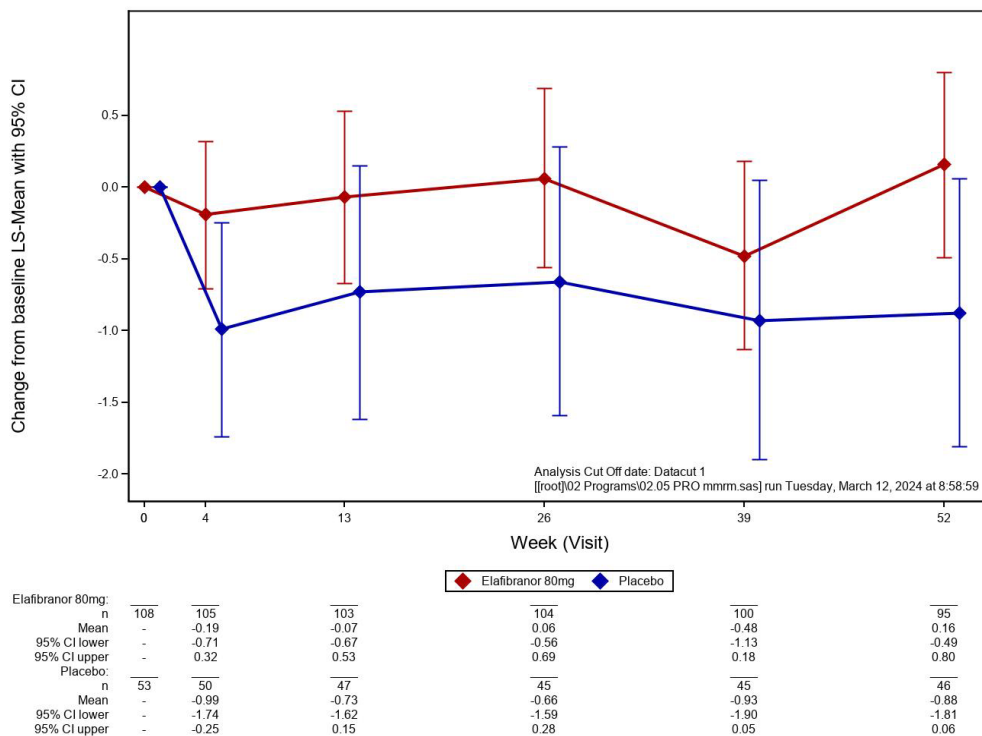


Abbildung 8: Verlauf der tatsächlichen Werte des PBC-40 Symptome bis zu Woche 52 in der Studie ELATIVE, Gesamtpopulation

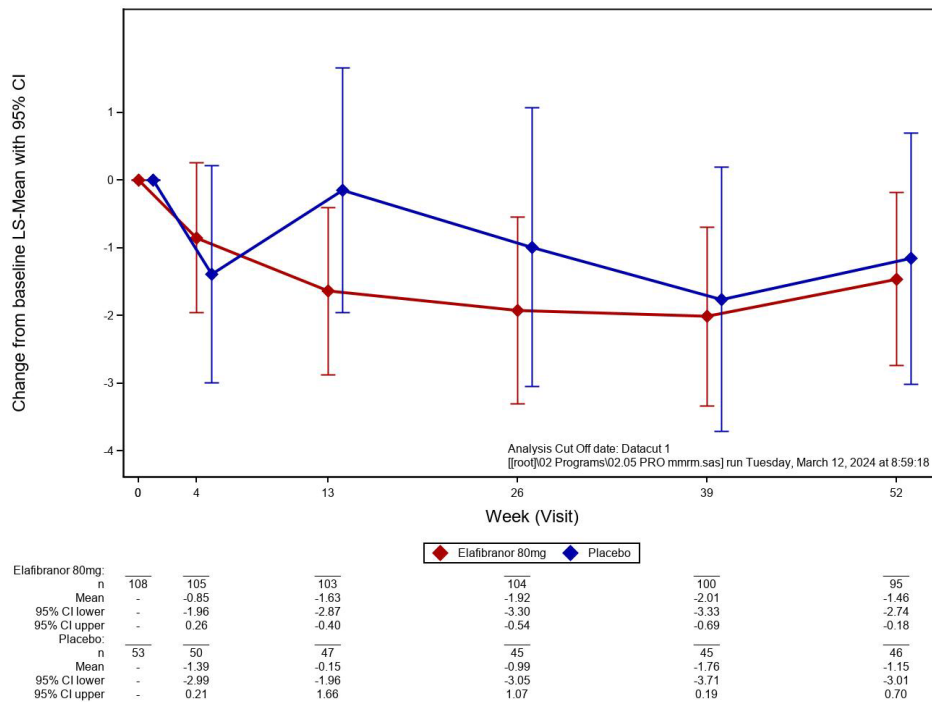


Abbildung 9: Verlauf der tatsächlichen Werte des PBC-40 Fatigue bis zu Woche 52 in der Studie ELATIVE, Gesamtpopulation

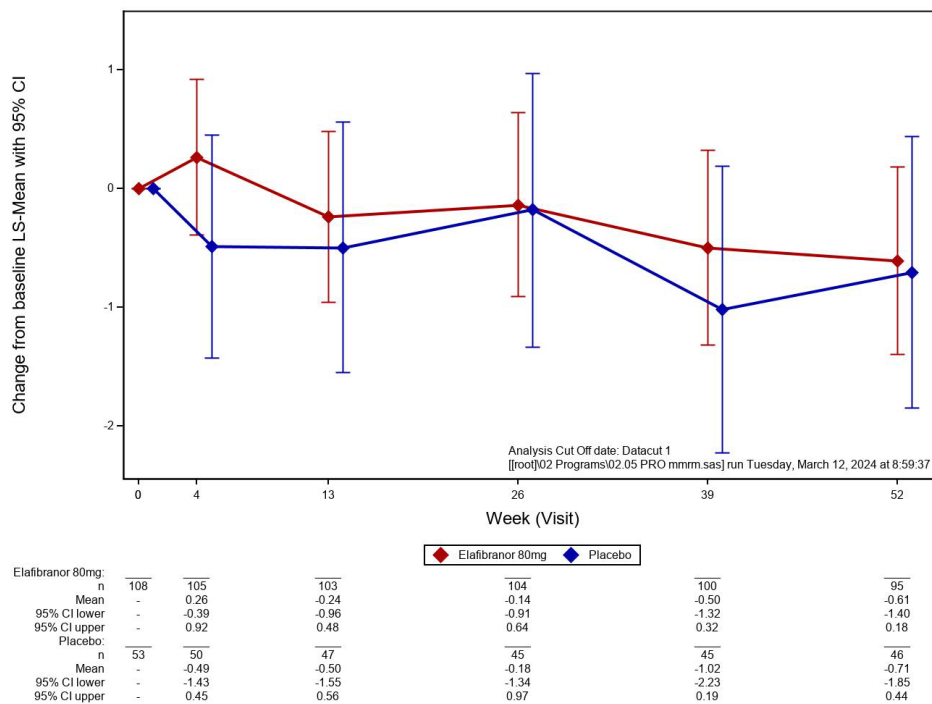


Abbildung 10: Verlauf der tatsächlichen Werte des PBC-40 kognitive Funktion bis zu Woche 52 in der Studie ELATIVE, Gesamtpopulation

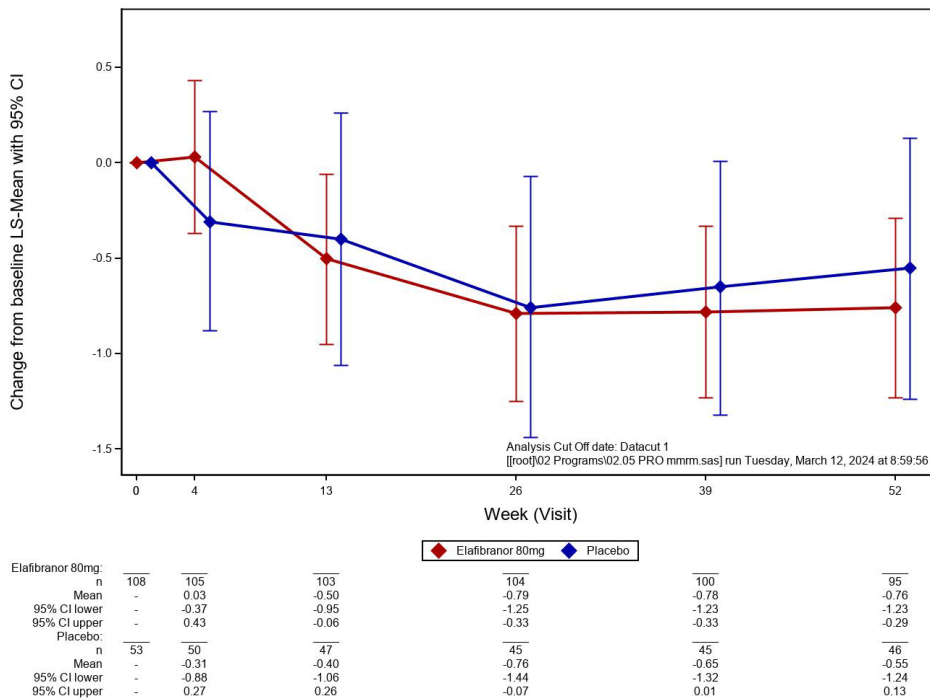


Abbildung 11: Verlauf der tatsächlichen Werte des PBC-40 emotionale Domäne bis zu Woche 52 in der Studie ELATIVE, Gesamtpopulation

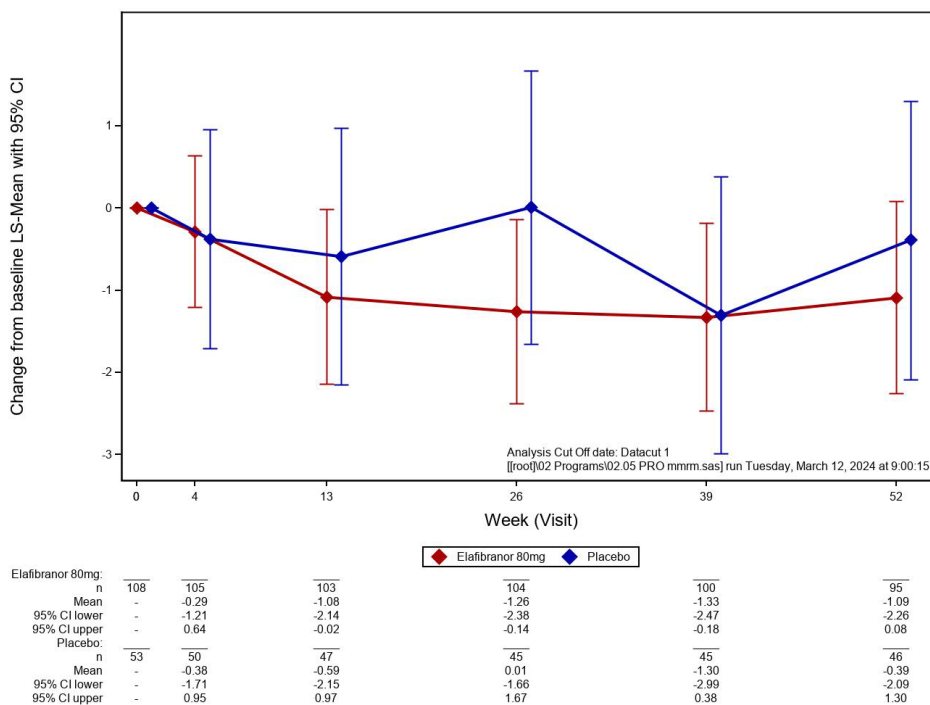


Abbildung 12: Verlauf der tatsächlichen Werte des PBC40 soziale Domäne bis zu Woche 52 in der Studie ELATIVE, Gesamtpopulation

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

In die Bewertung wurde nur die Studie ELATIVE eingeschlossen. Daher wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

In der Studie waren vorwiegend weiße Patienten eingeschlossen und der Anteil der Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf UDCA lag bei über 90 % in beiden Armen. Damit stimmt die Studienpopulation mit der Patientenpopulation im klinischen Versorgungsalltag überein, wodurch eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Studie ELATIVE auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist.

4.3.1.3.1.9 Verträglichkeit – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-58: Operationalisierung von Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
ELATIVE	Ein UE ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einem Patienten oder Probanden einer klinischen Untersuchung, der in eine klinische Studie aufgenommen wurde und dem möglicherweise ein Studienmedikament verabreicht wurde, unabhängig davon, ob das Ereignis als mit der Studienbehandlung zusammenhängend bewertet wird oder nicht. Ein UE kann daher jedes ungünstige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich eines abnormalen Laborbefunds), Symptom oder Krankheit sein, das zeitlich mit der Anwendung des Studienmedikaments zusammenhängt, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit dem Studienmedikament angenommen wird oder nicht. Der Schweregrad der UE wurde vom Prüfarzt klassifiziert und jedes Ereignis als „nicht in Zusammenhang“ oder „in Zusammenhang“ mit der Studienbehandlung bewertet und mit Hilfe des MedDRA Version 26.0 kodiert. Die Sicherheitsanalyse schließt nur UE und SUE ein, die als TEAE berichtet wurden. Ein TEAE ist ein Ereignis, das am oder nach dem Datum der ersten Verabreichung der Studienbehandlung und bis zum Datum der letzten DB-Datenerhebung bei den Patienten auftritt, die den DB-Zeitraum abschließen und zur LTE wechseln, bzw. bis zu 30 Tage nach dem Datum der letzten Studienbehandlung bei den Patienten, die die Studienbehandlung während des DB-Zeitraums abbrechen. Sowie jedes Ereignis mit Beginn vor der ersten Gabe der Studienbehandlung, dessen Schweregrad sich am oder nach dem Datum der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis zum Datum der letzten DB-Datenerhebung für die Patienten, die den DB-Zeitraum abschließen und in die LTE wechseln, bzw. bis zu 30 Tage nach dem Datum der letzten Studienbehandlung für die Patienten, die die Studienbehandlung während des DB-Zeitraums absetzen, verschlechtert hat. Daten für die LTE liegen derzeit noch nicht vor.

Studie	Operationalisierung
	<p>Alle Sicherheitsanalysen wurden mit Daten der Sicherheitspopulation durchgeführt. In die Sicherheitspopulation wurden alle Patienten aufgenommen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und entspricht der ITT-Population.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Verträglichkeit neben den jeweiligen Inzidenzraten wie folgt operationalisiert und analysiert:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. UE 2. SUE. Ein SUE laut Studienprotokoll musste mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> - Führte zum Tod - War unmittelbar lebensbedrohlich - Führte zu einer stationären Hospitalisierung oder zur Verlängerung einer laufenden Hospitalisierung - Führte zu einer dauerhaften oder signifikanten Invalidität - War eine angeborene Anomalie oder Geburtsfehler 3. Schwere UE 4. UE, die zum Therapieabbruch führen 5. Tödliche UE [1] 6. UESI: <ul style="list-style-type: none"> ○ CPK-Erhöhungen von schwerer Intensität oder solche, die zum dauerhaften Absetzen des Studienmedikaments führen ○ Muskelverletzungs-Symptome von schwerer Intensität entsprechend: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Muskelschmerzen oder Myalgie ▪ Muskelkrämpfe oder Tremor ▪ Muskelschwäche ○ Transaminasenerhöhungen gegenüber dem Ausgangswert, die schwer sind oder zum dauerhaften Absetzen des Studienmedikaments führen ○ Autoimmun-Hepatitis ○ Schwere Leberschäden, die folgenden Ereignissen entsprechen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hepatische Schädigung ▪ Hepatische Beeinträchtigung ▪ Hepatisches Versagen ○ Gastrointestinale Symptome von schwerer Intensität entsprechend: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abdominaler Schmerz ▪ Verstopfung ▪ Diarrhöe ▪ Übelkeit ▪ Verminderter Appetit ▪ Erbrechen ▪ Akute Cholezystitis ▪ Akute Bauchspeicheldrüsenentzündung ○ Fatigue und Asthenie von schwerer Intensität ○ Erhöhungen des Serumkreatinins, die schwer sind oder zum dauerhaften Absetzen des Studienmedikaments führen ○ Nierenschädigungsereignisse von mittlerer oder schwerer Intensität entsprechend:

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nierenschädigung ▪ Nierenversagen ▪ Beeinträchtigung der Nierenfunktion ▪ Nierenkolik ○ Neurologische Anomalien von mittlerer bis schwerer Intensität entsprechend: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tremor ▪ Ataxie ▪ Faszikulationen ○ Parkinson-Krankheit oder Parkinsonismus ○ Periphere Ödeme von mittlerer bis schwerer Intensität ○ Gewichtszunahme von mehr als 5 % gegenüber dem Studienbeginn ○ MACE entsprechend: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nicht-tödlicher Myokardinfarkt/instabile Angina pectoris ▪ Nicht-tödlicher Schlaganfall ▪ Instabile Angina pectoris ▪ Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz ▪ Koronare Revaskularisierung (Bypass oder perkutane Koronarintervention) ○ Schwangerschaft <p>7. Schwerwiegende UESI (inkl. gleicher Kategorien wie UESI)</p> <p>8. Schwere UESI (inkl. gleicher Kategorien wie UESI)</p> <p>Für die Kategorien UE, SUE, schweren UE und UE, die zum Therapieabbruch führen, erfolgte zusätzlich eine Auswertung auf Ebene der SOC und PT.</p> <p>Eine Berechnung von Effektschätzern erfolgte in den folgenden Fällen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE, die mit einer Inzidenz von $\geq 10\%$ in einem Studienarm aufgetreten sind • Schwere UE, die mit einer Inzidenz von $\geq 5\%$ in einem Studienarm aufgetreten sind • SUE, die mit einer Inzidenz von $\geq 5\%$ in einem Studienarm aufgetreten sind <p>Für alle Kategorien auch alle UE, die mit einer Inzidenz von $\geq 1\%$ und bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.</p> <p>UE, die zum Therapieabbruch führten, werden nach SOC/ PT deskriptiv dargestellt.</p> <p>Für den Endpunkt Verträglichkeit werden die beobachteten Häufigkeiten und Anteile berichtet. Als Effektschätzer für den Therapievergleich werden das OR, das RR und die RD berichtet. Bei den OR-Analysen handelt es sich um stratifizierte Cochran-Mantel-Haenszel-exakte OR. Die Analyse des RR erfolgt mit unstratifizierten Methoden unter Verwendung der Normalapproximation. Die Analyse der RD erfolgt stratifiziert nach der Newcombe-Methode mit Cochran-Mantel-Haenszel-Gewichtungen. Die Stratifizierungsfaktoren sind AP $> 3 \times$ ULN oder TB $>$ ULN (ja vs. nein) und PBC Worst Itch NRS Score ≥ 4 (ja vs. nein).</p>
	<p>[1]: Darstellung als Wirksamkeitsendpunkt Gesamtmortalität in der Kategorie Mortalität und Darstellung nach SOC und PT in Anhang 4-G, Tabelle 4-88.</p> <p>AP: Alkalische Phosphatase; CPK: Kreatinphosphokinase; DB: Doppelblind; ITT: Intention to treat; LTE: Langzeit-Verlängerungsstudie; m: Meter; MACE: Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NRS: Numeric Rating Scale; OR: Odds Ratio; PBC: Primär biliäre Cholangitis; PT: Bevorzugter Begriff nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; TB: Gesamtbilirubin; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; ULN: Oberer Grenzwert (upper limit of normal)</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ELATIVE	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wird für die Studie ELATIVE als niedrig eingestuft. Die Untersucher und die Studienteilnehmer waren verblindet und alle Ergebnisse wurden berichtet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Verträglichkeit als niedrig eingestuft.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Elafibranor	Placebo	Elafibranor vs. Placebo			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^[1]
Gemeinsame Doppelblindphase bis zu Woche 52					
Unerwünschte Ereignisse					
103/108 (95,4)	47/53 (88,7)	2,56 [0,63; 11,07]	1,08 [0,97; 1,19]	6,7 % [-1,9 %; 18,6 %]	0,1176
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
9/108 (8,3)	5/53 (9,4)	0,87 [0,25; 3,55]	0,88 [0,31; 2,51]	-1,1 % [-12,8 %; 7,6 %]	0,8237
Schwere unerwünschte Ereignisse					
9/108 (8,3)	5/53 (9,4)	0,88 [0,25; 3,51]	0,88 [0,31; 2,51]	-1,1 % [-12,9 %; 7,6 %]	0,8226
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen					
11/108 (10,2)	4/53 (7,5)	1,37 [0,39; 6,23]	1,35 [0,45; 4,04]	2,6 % [-9,5 %; 11,2 %]	0,5928
Gesamte Doppelblindphase (patientenindividuell von bis zu 104 Wochen)					
Unerwünschte Ereignisse					
104/108 (96,3)	48/53 (90,6)	2,61 [0,55; 13,65]	1,06 [0,97; 1,17]	5,7 % [-2,1 %; 17,1 %]	0,1422
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
11/108 (10,2)	7/53 (13,2)	0,75 [0,25; 2,44]	0,77 [0,32; 1,88]	-3,0 % [-15,6 %; 6,9 %]	0,5729
Schwere unerwünschte Ereignisse					
11/108 (10,2)	6/53 (11,3)	0,89 [0,28; 3,10]	0,90 [0,35; 2,30]	-1,1 % [-13,2 %; 8,2 %]	0,8290
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen					
11/108 (10,2)	5/53 (9,4)	1,09 [0,33; 4,21]	1,08 [0,40; 2,95]	0,7 % [-11,7 %; 9,7 %]	0,8845

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Elafibranor	Placebo	Elafibranor vs. Placebo			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^[1]
<p>Anmerkungen:</p> <p>Bei den OR-Analysen handelt es sich um stratifizierte Cochran-Mantel-Haenszel-exakte Odds Ratios.</p> <p>Die RR-Analysen verwenden unstratifizierte Methoden unter Verwendung der Normalapproximation.</p> <p>Stratifizierte 95 %ige RD-KI werden nach der Newcombe-Methode mit Cochran-Mantel-Haenszel-Gewichtungen berechnet.</p> <p>Stratifizierungsfaktoren: AP > 3 × ULN oder TB > ULN (ja vs. nein) und PBC Worst Itch NRS Score ≥ 4 (ja vs. nein)</p> <p>[1] Stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel p-Wert</p> <p>AP: Alkalische Phosphatase; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRS: Numeric Rating Scale; OR: Odds Ratio; PBC: Primär biliäre Cholangitis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TB: Gesamtbilirubin; ULN: Oberer Grenzwert (upper limit of normal)</p>					

Die Verträglichkeit wird sowohl für die gemeinsame Doppelblindphase über 52 Wochen als auch die gesamte Doppelblindphase (mindestens 52 Wochen, bis zu 104 Wochen) betrachtet. Da durch das Studiendesign nicht sichergestellt ist, dass die Behandlungsdauer in den beiden Behandlungsarmen vergleichbar ist, wird die Analyse für die gesamte Doppelblindphase ergänzend dargestellt. Die Ergebnisse sind konsistent.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

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

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

SUE

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

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

Schwere UE

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

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

UE, die zum Therapieabbruch führen

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

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

Tödliche UE

Tödliche UE werden als Wirksamkeitsendpunkt „Gesamtmortalität“ in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 dargestellt. Darüber hinaus werden tödliche UE nach SOC und PT deskriptiv in Anhang 4-G, Tabelle 4-88, dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE nach SOC und PT

Tabelle 4-61: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT für die gemeinsame Doppelblindphase bis zu Woche 52 aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT	Elafibranor	Placebo	Elafibranor vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^[1]
Gemeinsame Doppelblindphase bis zu Woche 52						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	59/108 (54,6)	25/53 (47,2)	1,34 [0,66; 2,72]	1,16 [0,83; 1,62]	7,4 % [-8,8 %; 23,1 %]	0,3808
COVID-19	25/108 (23,1)	17/53 (32,1)	0,64 [0,29; 1,42]	0,72 [0,43; 1,22]	-9,0 % [-24,1 %; 5,1 %]	0,2281
Harnwegsinfektion	10/108 (9,3)	7/53 (13,2)	0,67 [0,21; 2,23]	0,70 [0,28; 1,74]	-3,9 % [-16,3 %; 5,9 %]	0,4434
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	52/108 (48,1)	15/53 (28,3)	2,32 [1,10; 5,04]	1,70 [1,06; 2,72]	19,8 % [3,7 %; 33,8 %]	0,0178
Übelkeit	12/108 (11,1)	2/53 (3,8)	3,13 [0,67; 29,98]	2,94 [0,68; 12,68]	7,4 % [-4,0 %; 15,2 %]	0,1225
Erbrechen	11/108 (10,2)	1/53 (1,9)	6,00 [0,81; 255,19]	5,40 [0,72; 40,72]	8,3 % [-4,2 %; 15,6 %]	0,0616
Diarrhö	10/108 (9,3)	5/53 (9,4)	0,98 [0,29; 3,87]	0,98 [0,35; 2,73]	-0,2 % [-12,1 %; 8,8 %]	0,9734
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Gesamte SOC	32/108 (29,6)	18/53 (34,0)	0,82 [0,39; 1,77]	0,87 [0,54; 1,40]	-4,3 % [-19,9 %; 10,3 %]	0,5807
Pruritus	20/108 (18,5)	12/53 (22,6)	0,78 [0,32; 1,94]	0,82 [0,43; 1,54]	-4,0 % [-18,3 %; 8,5 %]	0,5465
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	30/108 (27,8)	10/53 (18,9)	1,64 [0,70; 4,12]	1,47 [0,78; 2,78]	9,0 % [-5,6 %; 21,3 %]	0,2215
Anomale Gewichtszunahme	18/108 (16,7)	9/53 (17,0)	0,98 [0,38; 2,67]	0,98 [0,47; 2,04]	-0,3 % [-13,9 %; 11,1 %]	0,9648
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen						
Gesamte SOC	28/108 (25,9)	17/53 (32,1)	0,74 [0,35; 1,64]	0,81 [0,49; 1,34]	-6,1 % [-21,4 %; 8,1 %]	0,4223

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC PT	Elafibranor	Placebo	Elafibranor vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^[1]
Untersuchungen						
Gesamte SOC	25/108 (23,1)	7/53 (13,2)	1,98 [0,75; 5,79]	1,75 [0,81; 3,79]	9,9 % [-3,7 %; 20,9 %]	0,1415
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	24/108 (22,2)	9/53 (17,0)	1,39 [0,57; 3,71]	1,31 [0,66; 2,61]	5,3 % [-9,1 %; 17,0 %]	0,4375
Ermüdung	10/108 (9,3)	5/53 (9,4)	0,99 [0,29; 3,89]	0,98 [0,35; 2,73]	-0,1 % [-12,6 %; 8,7 %]	0,9810
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	20/108 (18,5)	12/53 (22,6)	0,78 [0,32; 1,94]	0,82 [0,43; 1,54]	-4,0 % [-18,3 %; 8,5 %]	0,5487
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Gesamte SOC	15/108 (13,9)	7/53 (13,2)	1,06 [0,38; 3,28]	1,05 [0,46; 2,42]	0,7 % [-12,1 %; 11,0 %]	0,9019
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	12/108 (11,1)	4/53 (7,5)	1,54 [0,44; 6,76]	1,47 [0,50; 4,35]	3,6 % [-7,7 %; 12,2 %]	0,4792
Augenerkrankungen						
Gesamte SOC	5/108 (4,6)	6/53 (11,3)	0,38 [0,09; 1,59]	0,41 [0,13; 1,28]	-6,7 % [-18,6 %; 1,7 %]	0,1171
Anmerkungen: Bei den OR-Analysen handelt es sich um stratifizierte Cochran-Mantel-Haenszel-exakte Odds Ratios. Die RR-Analysen verwenden unstratifizierte Methoden unter Verwendung der Normalapproximation. Stratifizierte 95 %ige RD-KI werden nach der Newcombe-Methode mit Cochran-Mantel-Haenszel-Gewichtungen berechnet. Stratifizierungsfaktoren: AP > 3 × ULN oder TB > ULN (ja vs. nein) und PBC Worst Itch NRS Score ≥ 4 (ja vs. nein) [1] Stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel p-Wert AP: Alkalische Phosphatase; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRS: Numeric Rating Scale; OR: Odds Ratio; PBC: Primär biliäre Cholangitis; PT: Bevorzugter Begriff nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; TB: Gesamtbilirubin; ULN: Oberer Grenzwert (upper limit of normal)						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-62: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT für die gesamte Doppelblindphase (patientenindividuell von bis zu 104 Wochen) aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT	Elafibranor	Placebo	Elafibranor vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^[1]
Gesamte Doppelblindphase (patientenindividuell von bis zu 104 Wochen)						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	68/108 (63,0)	31/53 (58,5)	1,20 [0,58; 2,48]	1,08 [0,82; 1,41]	4,4 % [-11,1 %; 20,2 %]	0,5934
COVID-19	31/108 (28,7)	20/53 (37,7)	0,66 [0,32; 1,42]	0,76 [0,48; 1,20]	-9,1 % [-24,6 %; 5,8 %]	0,2485
Harnwegsinfektion	12/108 (11,1)	10/53 (18,9)	0,54 [0,19; 1,51]	0,59 [0,27; 1,27]	-7,8 % [-21,1 %; 3,4 %]	0,1757
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	55/108 (50,9)	16/53 (30,2)	2,38 [1,13; 5,07]	1,69 [1,08; 2,64]	20,7 % [4,4 %; 34,8 %]	0,0139
Diarrhö	12/108 (11,1)	5/53 (9,4)	1,21 [0,37; 4,62]	1,18 [0,44; 3,17]	1,7 % [-10,4 %; 10,8 %]	0,7407
Übelkeit	12/108 (11,1)	3/53 (5,7)	2,05 [0,53; 11,82]	1,96 [0,58; 6,66]	5,5 % [-5,7 %; 13,7 %]	0,2678
Erbrechen	12/108 (11,1)	1/53 (1,9)	6,54 [0,90; 277,76]	5,89 [0,79; 44,10]	9,2 % [-3,4 %; 16,7 %]	0,0457
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen						
Gesamte SOC	34/108 (31,5)	17/53 (32,1)	0,98 [0,46; 2,12]	0,98 [0,61; 1,59]	-0,5 % [-16,1 %; 13,9 %]	0,9480
Rückenschmerzen	4/108 (3,7)	6/53 (11,3)	0,31 [0,06; 1,36]	0,33 [0,10; 1,11]	-7,6 % [-19,3 %; 1,1 %]	0,0623
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	33/108 (30,6)	12/53 (22,6)	1,49 [0,67; 3,52]	1,35 [0,76; 2,39]	8,0 % [-7,1 %; 21,0 %]	0,2943
Anomale Gewichtszunahme	21/108 (19,4)	10/53 (18,9)	1,04 [0,43; 2,70]	1,03 [0,52; 2,03]	0,6 % [-13,4 %; 12,6 %]	0,9231
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Gesamte SOC	33/108 (30,6)	20/53 (37,7)	0,73 [0,35; 1,54]	0,81 [0,52; 1,27]	-7,2 % [-22,8 %; 7,9 %]	0,3686
Pruritus	22/108 (20,4)	14/53 (26,4)	0,71 [0,30; 1,70]	0,77 [0,43; 1,38]	-5,9 % [-20,6 %; 7,3 %]	0,3916

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC PT	Elafibranor	Placebo	Elafibranor vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^[1]
Untersuchungen						
Gesamte SOC	29/108 (26,9)	9/53 (17,0)	1,80 [0,74; 4,70]	1,58 [0,81; 3,10]	9,8 % [-4,6 %; 21,8 %]	0,1688
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	26/108 (24,1)	13/53 (24,5)	0,98 [0,43; 2,29]	0,98 [0,55; 1,75]	-0,4 % [-15,2 %; 12,8 %]	0,9547
Ermüdung	10/108 (9,3)	7/53 (13,2)	0,68 [0,22; 2,24]	0,70 [0,28; 1,74]	-3,9 % [-16,3 %; 5,8 %]	0,4507
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	24/108 (22,2)	15/53 (28,3)	0,72 [0,32; 1,68]	0,79 [0,45; 1,37]	-6,0 % [-20,9 %; 7,6 %]	0,4063
Kopfschmerzen	9/108 (8,3)	6/53 (11,3)	0,72 [0,22; 2,58]	0,74 [0,28; 1,96]	-3,0 % [-15,1 %; 6,1 %]	0,5457
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Gesamte SOC	21/108 (19,4)	9/53 (17,0)	1,18 [0,47; 3,17]	1,15 [0,56; 2,33]	2,5 % [-11,3 %; 14,1 %]	0,7022
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	14/108 (13,0)	6/53 (11,3)	1,17 [0,39; 3,90]	1,15 [0,47; 2,81]	1,7 % [-10,7 %; 11,4 %]	0,7673
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	12/108 (11,1)	1/53 (1,9)	6,57 [0,90; 279,16]	5,89 [0,79; 44,10]	9,2 % [-3,3 %; 16,7 %]	0,0451
Psychiatrische Erkrankungen						
Gesamte SOC	7/108 (6,5)	6/53 (11,3)	0,55 [0,15; 2,09]	0,57 [0,20; 1,62]	-4,8 % [-16,5 %; 4,2 %]	0,2980
Augenerkrankungen						
Gesamte SOC	5/108 (4,6)	6/53 (11,3)	0,38 [0,09; 1,59]	0,41 [0,13; 1,28]	-6,7 % [-18,6 %; 1,7 %]	0,1171

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC	Elafibranor	Placebo	Elafibranor vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^[1]
PT						
<p>Anmerkungen:</p> <p>Bei den OR-Analysen handelt es sich um stratifizierte Cochran-Mantel-Haenszel-exakte Odds Ratios.</p> <p>Die RR-Analysen verwenden unstratifizierte Methoden unter Verwendung der Normalapproximation.</p> <p>Stratifizierte 95 %ige RD-KI werden nach der Newcombe-Methode mit Cochran-Mantel-Haenszel-Gewichtungen berechnet.</p> <p>Stratifizierungsfaktoren: AP > 3 × ULN oder TB > ULN (ja vs. nein) und PBC Worst Itch NRS Score ≥ 4 (ja vs. nein)</p> <p>[1] Stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel p-Wert</p> <p>AP: Alkalische Phosphatase; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRS: Numeric Rating Scale; OR: Odds Ratio; PBC: Primär biliäre Cholangitis; PT: Bevorzugter Begriff nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; TB: Gesamtbilirubin; ULN: Oberer Grenzwert (upper limit of normal)</p>						

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

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

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

SUE nach SOC und PT

Eine tabellarische Darstellung der **SUE nach SOC und PT** entfällt, da für diesen Endpunkt der Schwellenwert nicht überschritten wurde, das heißt, dass diese Ereignisse nicht bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind und dies auch nicht bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % des Studienarms der Fall war.

Schwere UE nach SOC und PT

Eine tabellarische Darstellung der **schweren UE nach SOC und PT** entfällt, da für diesen Endpunkt der jeweilige Schwellenwert nicht überschritten wurde, das heißt, dass diese Ereignisse nicht bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind und dies auch nicht bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % des Studienarms der Fall war.

UE, die zum Therapieabbruch führen, nach SOC und PT

Die deskriptive Darstellung der UE, die zum Therapieabbruch führen, nach SOC und PT findet sich in Tabelle 4-63.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen, nach SOC und PT aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Gemeinsame Doppelblindphase bis zu Woche 52		
Untersuchungen		
Gesamte SOC	5/108 (4,6)	1/53 (1,9)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	4/108 (3,7)	0/53 (0,0)
Amylase erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Lipase erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Transaminasen erhöht	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Abdominalhernie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Obstipation	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Morbus Crohn	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	2/108 (1,9)	1/53 (1,9)
Gefühl der Zerfahrenheit	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Multiorgandysfunktionssyndrom	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Ermüdung	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	2/108 (1,9)	1/53 (1,9)
Kopfschmerzen	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Tremor	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Parosmie	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Gesamte SOC	2/108 (1,9)	2/53 (3,8)
Pruritus	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Urtikaria-Dermatitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Alopezie	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Anämie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Herzerkrankungen		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Pulslose elektrische Aktivität	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Leberversagen	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Rippenfraktur	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Fraktur des Brustbeins	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Hypomagnesiämie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Myalgie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Muskelermüdung	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Akute Nierenschädigung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Lungenembolie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Augenerkrankungen		
Gesamte SOC	0/108 (0,0)	2/53 (3,8)
Katarakt	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Periorbitalödem	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Gesamte Doppelblindphase (patientenindividuell von bis zu 104 Wochen)		
Untersuchungen		
Gesamte SOC	5/108 (4,6)	1/53 (1,9)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	4/108 (3,7)	0/53 (0,0)
Amylase erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Lipase erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Transaminasen erhöht	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Abdominalhernie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Obstipation	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Morbus Crohn	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	2/108 (1,9)	1/53 (1,9)
Gefühl der Zerfahrenheit	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Multiorgan dysfunktionssyndrom	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Ermüdung	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	2/108 (1,9)	1/53 (1,9)
Kopfschmerzen	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Tremor	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Parosmie	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Gesamte SOC	2/108 (1,9)	2/53 (3,8)
Pruritus	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Urtikaria-Dermatitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Alopezie	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Anämie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Herzerkrankungen		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Pulslose elektrische Aktivität	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Leberversagen	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Rippenfraktur	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Fraktur des Brustbeins	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Hypomagnesiämie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Myalgie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Muskelermüdung	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Akute Nierenschädigung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Lungenembolie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Augenerkrankungen		
Gesamte SOC	0/108 (0,0)	2/53 (3,8)
Katarakt	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Periorbitalödem	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA		

UE von besonderem Interesse (UESI)

Für UE von besonderem Interesse insgesamt und für Ereignisse, die in mindestens einem Arm in einer Häufigkeit von $n > 5$ aufgetreten sind, wurden Effektschätzer berechnet (siehe Tabelle 4-64).

Tabelle 4-64: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Elafibranor	Placebo	Elafibranor vs. Placebo			
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]
Gemeinsame Doppelblindphase bis zu Woche 52					
Alle unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse					
29/108 (26,9)	11/53 (20,8)	1,40 [0,61; 3,38]	1,29 [0,70; 2,38]	6,1 % [-8,6 %; 18,7 %]	0,4059
UESI: Gewichtszunahme um mehr als 5 % gegenüber dem Studienbeginn					
22/108 (20,4)	10/53 (18,9)	1,10 [0,45; 2,82]	1,08 [0,55; 2,11]	1,5 % [-12,6 %; 13,5 %]	0,8218
Gesamte Doppelblindphase (patientenindividuell von bis zu 104 Wochen)					
Alle unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse					
32/108 (29,6)	14/53 (26,4)	1,17 [0,54; 2,64]	1,12 [0,66; 1,92]	3,2 % [-12,1 %; 16,8 %]	0,6740
UESI: Gewichtszunahme um mehr als 5 % gegenüber dem Studienbeginn					
25/108 (23,1)	11/53 (20,8)	1,15 [0,49; 2,84]	1,12 [0,59; 2,09]	2,4 % [-12,0 %; 14,9 %]	0,7286
Anmerkungen:					
Bei den OR-Analysen handelt es sich um stratifizierte Cochran-Mantel-Haenszel-exakte Odds Ratios.					
Die RR-Analysen verwenden unstratifizierte Methoden unter Verwendung der Normalapproximation.					
Stratifizierte 95 %ige RD-KI werden nach der Newcombe-Methode mit Cochran-Mantel-Haenszel-Gewichtungen berechnet.					
Stratifizierungsfaktoren: AP > 3 × ULN oder TB > ULN (ja vs. nein) und PBC Worst Itch NRS Score ≥ 4 (ja vs. nein)					
[1] Stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel p-Wert					
AP: Alkalische Phosphatase; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRS: Numeric Rating Scale; OR: Odds Ratio; PBC: Primär biliäre Cholangitis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TB: Gesamtbilirubin; ULN: Oberer Grenzwert (upper limit of normal); UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse					

Alle UE von besonderem Interesse

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

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

UESI: Gewichtszunahme um mehr als 5 % gegenüber dem Studienbeginn

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

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

Eine vollständige, deskriptive Darstellung der UESI erfolgt in Tabelle 4-65.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Gemeinsame Doppelblindphase bis zu Woche 52		
Gewichtszunahme von mehr als 5 % gegenüber dem Studienbeginn		
Gesamt	22/108 (20,4)	10/53 (18,9)
Kreatinphosphokinase (CPK)-Erhöhungen von schwerer Intensität oder solche, die zum dauerhaften Absetzen des Studienmedikaments führen		
Gesamt	4/108 (3,7)	0/53 (0,0)
Nierenschädigungsereignisse von mittlerer oder schwerer Intensität		
Gesamt	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Nierenschädigung	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Nierenkolik	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Nierenversagen	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Gastrointestinale Symptome von schwerer Intensität		
Gesamt	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Akute Cholezystitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Abdominalschmerz	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Akute Bauchspeicheldrüsenentzündung	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Obstipation	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Appetit vermindert	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Diarrhö	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Übelkeit	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Erbrechen	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)		
Gesamt	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Koronare Revaskularisierung (Bypass oder perkutane Koronarintervention)	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Myokardinfarkt	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Nicht-tödlicher Schlaganfall	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Instabile Angina pectoris	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Muskelverletzungs-Symptome von schwerer Intensität		
Gesamt	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Muskelverletzung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Muskelschmerzen oder Myalgie	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Muskelkrämpfe oder Tremor	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Muskelschwäche	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Neurologische Anomalien von mittlerer bis schwerer Intensität		
Gesamt	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Tremor	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Ataxie	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Faszikulationen	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Periphere Ödeme von mittlerer bis schwerer Intensität		
Gesamt	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Parkinson-Krankheit oder Parkinsonismus		
Gesamt	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Autoimmun-Hepatitis		
Gesamt	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Fatigue und Asthenie von schwerer Intensität		
Gesamt	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Schwere Leberschäden		
Gesamt	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Schwangerschaft		
Gesamt	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Erhöhungen des Serumkreatinins, die schwer sind oder zum dauerhaften Absetzen des Studienmedikaments führen		
Gesamt	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Transaminasenerhöhungen gegenüber dem Ausgangswert, die schwer sind oder zum dauerhaften Absetzen des Studienmedikaments führen		
Gesamt	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Gesamte Doppelblindphase (patientenindividuell von bis zu 104 Wochen)		
Gewichtszunahme von mehr als 5 % gegenüber dem Studienbeginn		
Gesamt	25/108 (23,1)	11/53 (20,8)
Kreatinphosphokinase (CPK)-Erhöhungen von schwerer Intensität oder solche, die zum dauerhaften Absetzen des Studienmedikaments führen		
Gesamt	4/108 (3,7)	0/53 (0,0)
Nierenschädigungsereignisse von mittlerer oder schwerer Intensität		
Gesamt	3/108 (2,8)	1/53 (1,9)
Nierenschädigung	3/108 (2,8)	1/53 (1,9)
Nierenkolik	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Nierenversagen	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)		
Gesamt	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Nicht-tödlicher Schlaganfall	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Koronare Revaskularisierung (Bypass oder perkutane Koronarintervention)	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Myokardinfarkt	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Instabile Angina pectoris	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Gastrointestinale Symptome von schwerer Intensität		
Gesamt	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Akute Cholezystitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Abdominalschmerz	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Akute Bauchspeicheldrüsenentzündung	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Obstipation	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Appetit vermindert	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Diarrhö	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Übelkeit	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Erbrechen	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Muskelverletzungs-Symptome von schwerer Intensität		
Gesamt	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Muskelverletzung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Muskelschmerzen oder Myalgie	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Muskelkrämpfe oder Tremor	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Muskelschwäche	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Neurologische Anomalien von mittlerer bis schwerer Intensität		
Gesamt	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Tremor	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Ataxie	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Faszikulationen	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Periphere Ödeme von mittlerer bis schwerer Intensität		
Gesamt	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Parkinson-Krankheit oder Parkinsonismus		
Gesamt	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Autoimmun-Hepatitis		
Gesamt	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Fatigue und Asthenie von schwerer Intensität		
Gesamt	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Schwere Leberschäden		
Gesamt	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Schwangerschaft		
Gesamt	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Erhöhungen des Serumkreatinins, die schwer sind oder zum dauerhaften Absetzen des Studienmedikaments führen		
Gesamt	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Transaminasenerhöhungen gegenüber dem Ausgangswert, die schwer sind oder zum dauerhaften Absetzen des Studienmedikaments führen		
Gesamt	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Für alle UESI und die UESI, die mit einer Häufigkeit von $n \geq 5$ in mindestens einem Arm aufgetreten sind, wurden zusätzlich Effektschätzer berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-64 dargestellt. CPK: Kreatinphosphokinase; MACE: Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse		

In Anhang 4-G erfolgt die deskriptive Darstellung aller UE (nach Schwergrad, nach SOC und PT, UE von besonderem Interesse nach Schwergrad und danach, ob diese schwerwiegend sind).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

In die Bewertung wurde nur die Studie ELATIVE eingeschlossen. Daher wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

In der Studie waren vorwiegend weiße Patienten eingeschlossen und der Anteil der Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf UDCA lag bei über 90 % in beiden Armen. Damit stimmt die Studienpopulation mit der Patientenpopulation im klinischen Versorgungsalltag überein, wodurch eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Studie ELATIVE auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-66 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. N.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-67 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-67: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	p=0,003	p=0,041	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	p<0,001	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert.

Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	Studientitel	Datenquellen
ELATIVE	A Double-blind, Randomized, 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	<ol style="list-style-type: none"> Studienpublikation (Kowdley et al. 2024) Studienbericht (Ipsen Pharma SAS 2023) Studienregistereinträge (ClinicalTrials.gov 2024; EU Clinical Trials Register 0000; WHO-ICTRP 2024a, 2024b)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer

Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in

drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-69: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-73: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-74: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-75: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-76: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-77: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-78: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

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

In einer bibliografischen Literaturrecherche und einer systematischen Suche in Studienregistern zu Elafibranor wurde für die Zielpopulation eine relevante Studie identifiziert, für die bereits Ergebnisse vorliegen. Dabei handelt es sich um die Studie ELATIVE (GFT505B-319-1), eine zweiarmige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase III-Studie mit den parallelen Gruppen Elafibranor und Placebo, in die erwachsene Patienten mit PBC eingeschlossen wurden, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen oder UDCA nicht vertragen. Nach Verfahrensordnung des G-BA (2. Kapitel, 3. Abschnitt, § 11 Klassifizierung und Bewertung von Unterlagen) handelt es sich bei der Studie ELATIVE um einen Nachweis des Evidenzlevels Ib (G-BA 2024c).

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

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

Unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe der Studie ELATIVE können die Ergebnisse der Studie als Hinweis für die Ableitung des Zusatznutzens von Elafibranor bei erwachsenen Patienten mit PBC, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen oder UDCA nicht vertragen, herangezogen werden.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*

- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Elafibranor ist ein PPAR α und PPAR δ -Agonist, und ist zugelassen für die Behandlung erwachsener Patienten mit PBC, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen oder UDCA nicht vertragen (Ipsen Pharma GmbH 2024).

Der hohe therapeutische Bedarf der Zielpopulation wird auch im Assessment Report zur Beibehaltung der Orphan Designation mit der Aussage bestätigt, dass keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen (EMA 2024).

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

Ableitung des Zusatznutzens für Patienten im Anwendungsgebiet

Für die Fragestellung werden im Folgenden die Ergebnisse der Studie ELATIVE zu den einzelnen patientenrelevanten Endpunkten zusammengefasst und das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Elafibranor gegenüber Placebo dargestellt. Auf Grundlage der Studie ELATIVE lässt sich der Zusatznutzen von ELATIVE gegenüber Placebo auf Basis der Ergebnisse der Doppelblindphase für folgende Endpunkte ableiten:

- **Mortalitätspunkt:**
 - Gesamtmortalität
- **Morbiditätspunkte:**
 - Biochemisches Ansprechen auf die Behandlung zu Woche 52 definiert als AP < 1,67 \times ULN und TB \leq ULN und AP-Senkung \geq 15 %
 - AP < 1,67 \times ULN
 - TB \leq ULN
 - AP-Senkung \geq 15 %
 - Klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung des PBC Worst Itch NRS zu Woche 52

- Klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung des 5D-Itch Total Score zu Woche 52
- Klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung der EQ-5D VAS zu Woche 52
- Klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung der ESS zu Woche 52
- Klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung des PROMIS Fatigue Short Form 7a T-Score zu Woche 52
- **Lebensqualitätsendpunkte:**
 - Klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung des PBC-40 Jucken zu Woche 52
 - Klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung des PBC-40 Symptome zu Woche 52
 - Klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung des PBC-40 Fatigue zu Woche 52
 - Klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung des PBC-40 kognitive Funktion zu Woche 52
 - Klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung des PBC-40 emotionale Domäne zu Woche 52
 - Klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung des PBC-40 soziale Domäne zu Woche 52
- **Unerwünschte Ereignisse:**
 - UE (insgesamt und nach SOC und PT)
 - SUE
 - Schwere UE
 - UE, die zum Therapieabbruch führen
 - UESI

Eine tabellarische Zusammenfassung findet sich in Abschnitt 4.1 und Tabelle 4-79.

Tabelle 4-79: Ausmaß des Zusatznutzens von Elafibranor gegenüber Placebo auf Endpunktebene

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] Elafibranor vs. Placebo	Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtmortalität (Sicherheits-Population)	RR [95 %-KI]: 2,48 [0,70; 50,70] ^a	<u>Gesamtmortalität</u> Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität (jeweils zu Woche 52)		
Biochemisches Ansprechen auf die Behandlung definiert als AP < 1,67 × ULN und TB ≤ ULN und AP-Senkung ≥ 15 % (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 13,50 [3,42; 53,22] ^a	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Symptome</u> Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Elafibranor
AP < 1,67 × ULN (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 5,89 [2,51; 13,79] ^a	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Symptome</u> Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Elafibranor
AP-Senkung ≥ 15 % (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 5,64 [2,97; 10,74] ^a	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Symptome</u> Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Elafibranor
TB ≤ ULN (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 1,04 [0,95; 1,15] ^a	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Symptome</u> Zusatznutzen nicht belegt
Klinisch bedeutsame Verbesserung des PBC Worst Itch NRS (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 1,19 [0,70; 2,02] ^a	<u>Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome</u> Zusatznutzen nicht belegt
Klinisch bedeutsame Verschlechterung des PBC Worst Itch NRS (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 1,86 [0,74; 4,72] ^a	<u>Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome</u> Zusatznutzen nicht belegt
Klinisch bedeutsame Verbesserung des 5D-Itch Total Score (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 1,19 [0,85; 1,68] ^a	<u>Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome</u> Zusatznutzen nicht belegt
Klinisch bedeutsame Verschlechterung des 5D-Itch Total Score (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 1,20 [0,69; 2,08] ^a	<u>Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome</u> Zusatznutzen nicht belegt
Klinisch bedeutsame Verbesserung des EQ-5D VAS (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 1,78 [> 1,00; 3,18] ^a	<u>Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome</u> Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Elafibranor
Klinisch bedeutsame Verschlechterung des EQ-5D VAS (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 1,42 [0,72; 2,80] ^a	<u>Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome</u> Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] Elafibranor vs. Placebo	<u>Endpunktkategorie</u> Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Klinisch bedeutsame Verbesserung des ESS (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 1,03 [0,65; 1,61] ^a	<u>Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome</u> Zusatznutzen nicht belegt
Klinisch bedeutsame Verschlechterung des ESS (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 1,18 [0,70; 2,00] ^a	<u>Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome</u> Zusatznutzen nicht belegt
Klinisch bedeutsame Verbesserung des PROMIS Fatigue Short Form 7a T-Scores (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 1,00 [0,65; 1,52] ^a	<u>Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome</u> Zusatznutzen nicht belegt
Klinisch bedeutsame Verschlechterung des PROMIS Fatigue Short Form 7a T-Scores (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 0,97 [0,49; 1,92] ^a	<u>Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome</u> Zusatznutzen nicht belegt
Lebensqualität (jeweils zu Woche 52)		
Klinisch bedeutsame Verbesserung des PBC-40 Jucken (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 1,67 [1,02; 2,73] ^a	<u>Lebensqualität</u> Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Elafibranor
Klinisch bedeutsame Verschlechterung des PBC-40 Jucken (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 0,75 [0,40; 1,38] ^a	<u>Lebensqualität</u> Zusatznutzen nicht belegt
Klinisch bedeutsame Verbesserung des PBC-40 Symptome (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 0,64 [0,36; 1,12] ^a	<u>Lebensqualität</u> Zusatznutzen nicht belegt
Klinisch bedeutsame Verschlechterung des PBC-40 Symptome (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 1,94 [0,77; 4,89] ^a	<u>Lebensqualität</u> Zusatznutzen nicht belegt
Klinisch bedeutsame Verbesserung des PBC-40 Fatigue (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 1,03 [0,64; 1,65] ^a	<u>Lebensqualität</u> Zusatznutzen nicht belegt
Klinisch bedeutsame Verschlechterung des PBC-40 Fatigue (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 1,01 [0,55; 1,85] ^a	<u>Lebensqualität</u> Zusatznutzen nicht belegt
Klinisch bedeutsame Verbesserung des PBC-40 kognitive Funktion (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 1,03 [0,65; 1,61] ^a	<u>Lebensqualität</u> Zusatznutzen nicht belegt
Klinisch bedeutsame Verschlechterung des PBC-40 kognitive Funktion (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 1,70 [0,92; 3,16] ^a	<u>Lebensqualität</u> Zusatznutzen nicht belegt
Klinisch bedeutsame Verbesserung des PBC-40 emotionale Domäne (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 1,14 [0,80; 1,63] ^a	<u>Lebensqualität</u> Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] Elafibranor vs. Placebo	<u>Endpunktkategorie</u> Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Klinisch bedeutsame Verschlechterung des PBC-40 emotionale Domäne (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 0,91 [0,56; 1,49] ^a	<u>Lebensqualität</u> Zusatznutzen nicht belegt
Klinisch bedeutsame Verbesserung des PBC-40 soziale Domäne (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 1,23 [0,75; 2,02] ^a	<u>Lebensqualität</u> Zusatznutzen nicht belegt
Klinisch bedeutsame Verschlechterung des PBC-40 soziale Domäne (ITT-Population)	RR [95 %-KI]: 0,82 [0,49; 1,38] ^a	<u>Lebensqualität</u> Zusatznutzen nicht belegt
Verträglichkeit		
<i>Gemeinsame Doppelblindphase bis zu Woche 52</i>		
UE (Sicherheits-Population)	RR [95 %-KI]: 1,08 [0,97; 1,19] ^a	<u>Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
SUE (Sicherheits-Population)	RR [95 %-KI]: 0,88 [0,31; 2,51] ^a	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zum ersten schweren UE (Sicherheits-Population)	RR [95 %-KI]: 0,88 [0,31; 2,51] ^a	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führen (Sicherheits-Population)	RR [95 %-KI]: 1,35 [0,45; 4,04] ^a	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
Alle UESI (Sicherheits-Population)	RR [95 %-KI]: 1,29 [0,70; 2,38] ^a	<u>Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
UESI: Gewichtszunahme um mehr als 5 % gegenüber dem Studienbeginn	RR [95 %-KI]: 1,08 [0,55; 2,11] ^a	<u>Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (Sicherheits-Population)	RR [95 %-KI]: 1,70 [1,06; 2,72] ^a	<u>Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
<i>Gesamte Doppelblindphase</i>		
UE (Sicherheits-Population)	RR [95 %-KI]: 1,06 [0,97; 1,17] ^a	<u>Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
SUE (Sicherheits-Population)	RR [95 %-KI]: 0,77 [0,32; 1,88] ^a	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] Elafibranor vs. Placebo	<u>Endpunktkategorie</u> Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zum ersten schweren UE (Sicherheits-Population)	RR [95 %-KI]: 0,90 [0,35; 2,30] ^a	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führen (Sicherheits-Population)	RR [95 %-KI]: 1,08 [0,40; 2,95] ^a	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
Alle UESI (Sicherheits-Population)	RR [95 %-KI]: 1,12 [0,66; 1,92] ^a	<u>Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
UESI: Gewichtszunahme um mehr als 5 % gegenüber dem Studienbeginn	RR [95 %-KI]: 1,12 [0,59; 2,09] ^a	<u>Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (Sicherheits-Population)	RR [95 %-KI]: 1,69 [1,08; 2,64] ^a	<u>Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt

a: RR [95%-KI] aus unstratifiziertem Modell mit Normalapproximation.
AP: Alkalische Phosphatase; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; ESS: Epworth-Schläfrigkeitsskala; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NRS: Numeric Rating Scale; PBC: Primär biliäre Cholangitis; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; TB: Gesamtbilirubin; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; ULN: Oberer Grenzwert (upper limit of normal); VAS: Visuelle Analogskala

Mortalität

Gesamtmortalität

Die Gesamtmortalität ist als Eintreten des Todes aus jeglicher Ursache operationalisiert. Die AM-NutzenV beschreibt die Verlängerung des Überlebens als patientenrelevanten therapeutischen Effekt (BMJ 2023).

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

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

Morbidität

Morbidität zu wichtigen Laborparametern

Biochemisches Ansprechen auf die Behandlung zu Woche 52

Das biochemische Ansprechen auf die Behandlung zu Woche 52 ist in der Studie ELATIVE definiert als Erreichen eines $AP < 1,67 \times ULN$ und $TB \leq ULN$ und AP -Senkung $\geq 15\%$. Zudem werden die einzelnen Parameter des zusammengesetzten Endpunkts betrachtet. Bilirubin und AP gehören zu den wichtigsten biochemischen Markern, die bei Patienten mit PBC verwendet werden. Es hat sich gezeigt, dass Bilirubin ein Indikator für fortgeschrittene Krankheitsstadien ist, während AP das Langzeitergebnis und das Risiko für zukünftige Ereignisse genauer vorhersagen kann. Erhöhte AP -Werte sind zudem ein Marker für eine Cholestase (Kowdley 2021). Die Bewertung von Laborparametern bei der PBC ist in der Praxis gängig und wird in den Leitlinien empfohlen. Die Parameter geben Auskunft zum Therapieansprechen und sind zudem ein prognostischer Faktor (Peck-Radosavljevic et al. 2023). Darüber hinaus gehen die Laborparameter auch in Prognose-Modelle zur Vorhersage der Mortalität oder der Erforderlichkeit einer Lebertransplantation ein (UK-PBC Score und GLOBE Score), die im Anwendungsgebiet anerkannt sind. Damit ist das Ansprechen auf die Behandlung zu Woche 52 unmittelbar patientenrelevant und als Verbesserung des Gesundheitszustands und Verkürzung der Krankheitsdauer entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV sowie des § 3 des Kapitel 5 der Verfo ein patientenrelevanter Endpunkt (BMJ 2023; G-BA 2024c).

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

Bis zum Ende der Doppelblindphase zeigten 55 (50,9 %) der Patienten im Elafibranor-Arm und 2 (3,8 %) der Patienten im Placebo-Arm ein biochemisches Ansprechen auf die Behandlung zu Woche 52 definiert als $AP < 1,67 \times ULN$ und $TB \leq ULN$ und AP -Senkung $\geq 15\%$. Das Risiko eines Therapieansprechens war statistisch signifikant erhöht (RR [95 %-KI] 13,50 [3,42; 53,22]). Auch für die Einzelkomponenten $AP < 1,67 \times ULN$ und AP -Senkung $\geq 15\%$ zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für Elafibranor mit einer RR [95 %-KI] 5,89 [2,51; 13,79] und RR [95 %-KI] 5,64 [2,97; 10,74]. Eine $TB \leq ULN$ zeigten 102 (94,4 %) der Patienten im Elafibranor-Arm und 48 (90,6 %) der Patienten im Placebo-Arm; der Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant unterschiedlich (RR [95 %-KI] 1,04 [0,95; 1,15]).

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

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

Morbidität zu Juckreiz

Ein großer Teil der Patienten mit PBC haben Juckreiz (Pruritus) (Martin et al. 2019). Der Juckreiz kann stark sein und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigen. Da der Juckreiz mit dem zirkadianen Rhythmus schwankt und nachts oft schlimmer ist, können Patienten mit PBC auch unter einer verminderten Schlafqualität leiden, was zu erhöhter Müdigkeit (Fatigue) und einer weiteren Beeinträchtigung der Lebensqualität führt. Kratzen bringt wenig bis gar keine Linderung, und intensives Kratzen kann zu schweren Hautschäden führen (Martin et al. 2019). Die Verminderung der Intensität des Juckreiz führt zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität der Patienten und ist somit gemäß 5. Kapitel § 3 Abs. 1 der Verfo des G-BA patientenrelevant (G-BA 2024c).

PBC Worst Itch NRS

Der PBC Worst Itch NRS ist ein krankheitsspezifisches Instrument zur Messung der Intensität des Juckreizes, der von den Studienteilnehmern ausgefüllt wird. Der PBC Worst Itch NRS misst den unmittelbar patientenrelevanten Juckreiz und ist damit als Verbesserung des Gesundheitszustands und Verkürzung der Krankheitsdauer entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV sowie des § 3 des Kapitel 5 der Verfo ein patientenrelevanter Endpunkt (BMJ 2023; G-BA 2024c).

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

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

5D-Itch total Score

Der 5D-Itch total Score ist ein valides Instrument, um den Juckreiz der Patienten zu messen. Der 5D-Itch total Score misst den unmittelbar patientenrelevanten Juckreiz und ist damit als Verbesserung des Gesundheitszustands und Verkürzung der Krankheitsdauer entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV sowie des § 3 des Kapitel 5 der Verfo ein patientenrelevanter Endpunkt (BMJ 2023; G-BA 2024c).

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

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

Morbidität zum Gesundheitszustand

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

Die EQ-5D VAS stellt ein allgemeines quantitatives Maß für die Gesundheit eines Patienten entsprechend seiner eigenen Beurteilung dar. Die EQ-5D VAS misst eine Veränderung des Gesundheitszustands und ist damit als Verbesserung des Gesundheitszustands und Verkürzung der Krankheitsdauer entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV sowie des § 3 des Kapitel 5 der VerfO ein patientenrelevanter Endpunkt (BMJ 2023; G-BA 2024c).

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

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

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

Morbidität zur Fatigue

Epworth-Schläfrigkeitsskala (ESS)

Die ESS ist ein Instrument und bewertet die „Tagesschläfrigkeit“ und damit die Auswirkungen von Fatigue auf die täglichen Aktivitäten. Bei Patienten mit PBC ist Fatigue ein häufiges Symptom, welches zu Beeinträchtigungen im alltäglichen Leben führt. Die ESS misst die unmittelbar patientenrelevante Fatigue und ist damit als Verbesserung des Gesundheitszustands und Verkürzung der Krankheitsdauer entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV sowie des § 3 des Kapitel 5 der VerfO ein patientenrelevanter Endpunkt (BMJ 2023; G-BA 2024c).

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

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

PROMIS Fatigue Short Form 7a T-Score

Der PROMIS Fatigue Short Form 7a T-Score bietet umfassende Einblicke in die Auswirkungen der Fatigue auf die täglichen Aktivitäten der Patienten und ein weiteres Instrument zur Messung der Fatigue. Der PROMIS Fatigue Short Form 7a T-Score misst die unmittelbar patientenrelevante Fatigue und ist damit als Verbesserung des Gesundheitszustands und Verkürzung der Krankheitsdauer entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV sowie des § 3 des Kapitel 5 der Verfo ein patientenrelevanter Endpunkt (BMJ 2023; G-BA 2024c).

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

PBC-40

Der PBC-40-Fragebogen ist ein anerkanntes und validiertes Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei PBC-Patienten. Der PBC-40 misst verschiedene Aspekte der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei Patienten mit PBC und ist damit als Verbesserung der Lebensqualität entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV sowie des § 3 des Kapitel 5 der Verfo ein patientenrelevanter Endpunkt (BMJ 2023; G-BA 2024c).

PBC-40 Jucken

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

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

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

PBC-40 Symptome

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

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

PBC-40 Fatigue

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

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

PBC-40 kognitive Funktion

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

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

PBC-40 emotionale Domäne

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

32 (29,9 %) der Patienten im Elafibranor-Arm und 17 (32,7 %) der Patienten im Placebo-Arm eine klinisch relevante Verschlechterung des PBC-40 emotionale Domäne. Das Risiko einer Verschlechterung war nicht statistisch signifikant unterschiedlich (RR [95 %-KI] 0,91 [0,56; 1,49]).

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

PBC-40 soziale Domäne

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

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

Verträglichkeit

UE

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

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

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

SUE

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

Die Ergebnisse für die gesamte Doppelblindphase sind vergleichbar. Es hatten 11 (10,2 %) der Patienten im Elafibranor-Arm und 7 (13,2 %) der Patienten im Placebo-Arm mindestens ein

SUE. Das Risiko für das Auftreten eines SUE war nicht statistisch signifikant unterschiedlich (RR [95 %-KI] 0,77 [0,32; 1,88]).

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

Schwere UE

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

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

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

UE, die zum Therapieabbruch führen

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

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

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

UE nach SOC und PT

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

Die Ergebnisse für die gesamte Doppelblindphase sind vergleichbar. Es hatten 55 (50,9 %) der Patienten im Elafibranor-Arm und 16 (30,2 %) der Patienten im Placebo-Arm mindestens ein UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“. Das Risiko für das Auftreten eines UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ war für Patienten im Elafibranor-Arm

gegenüber Patienten im Placebo-Arm statistisch signifikant höher (RR [95 %-KI] 1,69 [1,08; 2,64]).

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

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

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

UE von besonderem Interesse

Alle UESI

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

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

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

UESI: Gewichtszunahme um mehr als 5 % gegenüber dem Studienbeginn

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

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

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

Gesamtfazit des Zusatznutzens

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

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

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

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

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

Somit ergibt sich insgesamt unter Abwägung der Nutzen- und Schadensaspekte für die Behandlung der PBC in Verbindung mit UDCA bei Erwachsenen, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen, oder als Monotherapie bei Erwachsenen, die UDCA nicht vertragen, ein beträchtlicher Zusatznutzen für Elafibranor im Vergleich zu Placebo. Dieser begründet sich in einem beträchtlichen Vorteil im Therapieansprechen, der von Verbesserungen im Ausmaß gering im Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und der Lebensqualität (PBC-40 Jucken) und einem günstigen Verträglichkeitsprofil begleitet ist.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-80: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit PBC, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen oder UDCA nicht vertragen	Hinweis auf einen beträchtlich Zusatznutzen
PBC: Primär biliäre Cholangitis; UDCA: Ursodeoxycholsäure	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. Boer A. G. E. M. de, van Lanschot J. J. B., Stalmeier P. F. M., van Sandick J. W., Hulscher J. B. F., Haes J. C. J. M. de und Sprangers, M. A. G. 2004. *Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life?* Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation 13 (2), S. 311–320.
2. Bundesministeriums der Justiz (BMJ) 2023. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 6 des Gesetzes vom 19. Juli 2023 (BGBl. 2023 I Nr. 197) geändert worden ist.* Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>, abgerufen am: 09.08.2024.
3. ClinicalTrials.gov 2024. *A Double-blind, Randomized, 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: NCT04526665 / 2019-004941-34. GFT505B-319-1.* Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04526665>, abgerufen am: 19.08.2024.
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. Das Europäische Parlament und Der Rat der Europäischen Union 2000. *VERORDNUNG (EG) Nr. 141/2000 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden.* Verfügbar unter: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0141>, abgerufen am: 22.01.2024.
6. Elman S., Hynan L. S., Gabriel V. und Mayo, M. J. 2010. *The 5-D itch scale: a new measure of pruritus.* The British journal of dermatology 162 (3), S. 587–593.

7. EU Clinical Trials Register 0000. *A Double-blind Randomized, 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: NCT04526665 / 2019-004941-34. GFT505B-319-1.* Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004941-34, abgerufen am: 19.08.2024.
8. 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.*
9. European Medicines Agency (EMA) 1998. *ICH Topic E 9, Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials.* Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/ich-e-9-statistical-principles-clinical-trials-step-5_en.pdf, abgerufen am: 11.04.2024.
10. 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.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017a. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Obeticholsäure.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4455/2017-07-06_AM-RL-XII_Obeticholsaeure_D-269_TrG.pdf, abgerufen am: 13.03.2024.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pitolisant vom 19. Januar 2017.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4159/2017-01-19_AM-RL-XII_Pitolisant_D-250_TrG.pdf, abgerufen am: 09.08.2024.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Avelumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib).* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6564/2020-05-14_AM-RL_XII_Avelumab_D-504_TrG_aktualisiert.pdf, abgerufen am: 09.04.2024.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024a. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs, 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2023-B-336. Data on file.*
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Cipaglucosidase alfa (Morbus Pompe, Kombination mit*

- Miglustat*). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10198/2024-02-01_AM-RL-XII_CipaglucoSIDase-alfa_D-964_TrG.pdf, abgerufen am: 11.04.2024.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024c. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 4. April 2024 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 06.08.2024 B3 in Kraft getreten am 7. August 2024*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3531/VerfO_2024-04-04_iK_2024-08-07.pdf, abgerufen am: 09.08.2024.
 17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2023. *Allgemeine Methoden. Version 7.0*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf, abgerufen am: 09.08.2024.
 18. 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.
 19. Ipsen Pharma SAS 2022. *CLINICAL PROTOCOL – PHASE 3. A Double-blind, Randomized, 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. Version 5.0 – 20 December 2022. Data on File*.
 20. Ipsen Pharma SAS 2023. *CLINICAL STUDY REPORT. A DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, 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. Data on File*.
 21. Jacoby A., Rannard A., Buck D., Bhala N., Newton J. L., James O. F. W. und Jones, D. E. J. 2005. *Development, validation, and evaluation of the PBC-40, a disease specific health related quality of life measure for primary biliary cirrhosis*. Gut 54 (11), S. 1622–1629.
 22. Johns M. W. 1991. *A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale*. Sleep 14 (6), S. 540–545.
 23. Johns M. W. 1992. *Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale*. Sleep 15 (4), S. 376–381.
 24. Johns M. W. 2000. *Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the epworth sleepiness scale: failure of the MSLT as a gold standard*. Journal of sleep research 9 (1), S. 5–11.
 25. Kowdley K. V. 2021. *An Examination of the Evidence Behind Biochemical Markers in Primary Biliary Cholangitis*. Gastroenterology & Hepatology 17 (5 Suppl 5), S. 5–11.
 26. 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.
27. Kuiper E. M. M., Hansen B. E., Vries R. A. de, Ouden-Muller J. W. den, van Ditzhuijsen, Theo J M, Haagsma E. B., Houben, Martin H M G, Witteman B. J. M., van Erpecum K. J. und van Buuren, Henk R. 2009. *Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid*. Gastroenterology 136 (4), S. 1281–1287.
28. Martin M. L., Stassek L., Blum S. I., Joshi A. V. und Jones, David 2019. *Development and adaptation of patient-reported outcome measures for patients who experience itch associated with primary biliary cholangitis*. Journal of patient-reported outcomes 3 (1), S. 2.
29. Momah N., Silveira M. G., Jorgensen R., Sinakos E. und Lindor, Keith D. 2012. *Optimizing biochemical markers as endpoints for clinical trials in primary biliary cirrhosis*. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver 32 (5), S. 790–795.
30. Parés A., Caballería L. und Rodés, Juan 2006. *Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic Acid*. Gastroenterology 130 (3), S. 715–720.
31. 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.
32. PROMIS 2023. *USER MANUAL AND SCORING INSTRUCTIONS PROMIS FATIGUE*. Verfügbar unter:
https://www.healthmeasures.net/images/PROMIS/manuals/Scoring_Manual_Only/PROMIS_Fatigue_User_Manual_and_Scoring_Instructions_05Dec2023.pdf, abgerufen am: 11.04.2024.
33. Rabin R. und Charro, F. de 2001. *EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group*. Annals of medicine 33 (5), S. 337–343.
34. WHO-ICTRP 2024a. *A Double-blind Randomized, 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: NCT04526665 / 2019-004941-34. GFT505B-319-1*. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04526665>, abgerufen am: 19.08.2024.
35. WHO-ICTRP 2024b. *A Double-blind, Randomized, 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: NCT04526665 / 2019-004941-34. GFT505B-319-1*. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04526665>, abgerufen am: 19.08.2024.
36. Wong S. S.-L., Wilczynski N. L. und Haynes, R. Brian 2006. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and*

systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA 94 (4), S. 451–455.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	19.08.2024	
Zeitsegment	1974 to 2024 Week 33	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp primary biliary cholangitis/ or exp primary biliary cirrhosis/	14409
2	(PBC or chronic nonpurulent destructive cholangitis or prim* bili* cholangitis or prim* bili* cirrhosis).af.	22966
3	1 or 2	22966
4	exp elafibranor/	501
5	(elafibranor or iqirvo or IPN60190 or IPN-60190 or "IPN 60190" or GFT505 or GFT-505 or "GFT 505").af.	571
6	923978-27-2.rm.	489
7	4 or 5 or 6	571
8	(random\$ or double-blind\$).tw.	2163467
9	placebo*.mp.	544528
10	8 or 9	2396006
11	3 and 7 and 10	27
12	remove duplicates from 11	26

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	19.08.2024	
Zeitsegment	1946 to 2024 August 15	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006) ²²	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp primary biliary cholangitis/ or exp primary biliary cirrhosis/ or exp Liver	8961
2	(PBC or chronic nonpurulent destructive cholangitis or prim* bili* cholangitis or prim* bili* cirrhosis).af.	12617

²² Der RCT-Filter nach Wong et al. (2006) wurde in den Suchschritten 9 und 10 modifiziert („randomi#ed“, statt „randomized“), um sowohl Publikationen mit der englischen als auch der amerikanischen Schreibweise zu identifizieren

3	1 or 2	15002
4	(elafibranor or iqirvo or IPN60190 or IPN-60190 or "IPN 60190" or GFT505 or GFT-505 or "GFT 505").af.	110
5	923978-27-2.rn.	0
6	4 or 5	110
7	randomi#ed controlled trial.pt.	619141
8	randomi#ed.mp.	1135662
9	placebo.mp.	259074
10	7 or 8 or 9	1203208
11	3 and 6 and 10	5
12	remove duplicates from 11	5

Datenbankname	EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	19.08.2024	
Zeitsegment	1991 to July 2023	
Suchfilter	Keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp primary biliary cholangitis/ or exp primary biliary cirrhosis/ or exp Liver Cirrhosis, Biliary/	388
2	(PBC or chronic nonpurulent destructive cholangitis or prim* bili* cholangitis or prim* bili* cirrhosis).af.	1326
3	1 or 2	1345
4	(elafibranor or iqirvo or IPN60190 or IPN-60190 or "IPN 60190" or GFT505 or GFT-505 or "GFT 505" or 923978-27-2).af.	58
5	3 and 4	14
6	remove duplicates from 5	14

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/Studien- ergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	19.08.2024
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Link	https://clinicaltrials.gov/search?intr=elafibranor%20OR%20iqirvo%20OR%20IPN60190%20OR%20IPN-60190%20OR%20%22IPN%2060190%22%20OR%20GFT505%20OR%20GFT-505%20OR%20%22GFT%20505%22&limit=100&page=1
Suchstrategie	elafibranor OR iqirvo OR IPN60190 OR IPN-60190 OR "IPN 60190" OR GFT505 OR GFT-505 OR "GFT 505" [Intervention]
Treffer	23

Studienregister/Studien- ergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	19.08.2024
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	elafibranor OR iqirvo OR IPN60190 OR IPN-60190 OR "IPN 60190" OR GFT505 OR GFT-505 OR "GFT 505"
Treffer	60 Einträge zu 29 Studien

Studienregister/Studien- ergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	19.08.2024
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	elafibranor OR iqirvo OR IPN60190 OR IPN-60190 OR "IPN 60190" OR GFT505 OR GFT-505 OR "GFT 505"
Link	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=elafibranor+OR+iqirvo+OR+IPN60190+OR+IPN-60190+OR+%22IPN+60190%22+OR+GFT505+OR+GFT-505+OR+%22GFT+505%22
Treffer	13

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden alle im Volltext gesichteten Treffer der bibliographischen Literaturrecherche eingeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

1. ClinicalTrialsGOV 2011. *A Pilot Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GFT505 (80mg) Orally Administered Once Daily for 12 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. A Multicentre, Randomised, Double Blind, Placebo-Controlled Study: NCT01261494 / GFT505-210-5 / 2010-021986-60.* Genfit (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01261494>, abgerufen am: 19.08.2024.
Ausschlussgrund: A1.
2. ClinicalTrialsGOV 2011. *A Pilot Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GFT505 (80 mg) Orally Administered Once Daily for 35 Days in Patients Presenting With Impaired Glucose Tolerance and Abdominal Obesity. A Double Blind, Parallel Group, Placebo-controlled and Randomized Study: NCT01275469 / GFT505-209-4 / 2009-011003-23.* Genfit (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01275469>, abgerufen am: 19.08.2024.
Ausschlussgrund: A1.
3. ClinicalTrialsGOV 2011. *A Pilot Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GFT505 (80mg) Orally Administered Once Daily for 28 Days in Atherogenic Dyslipidaemic Patients With Abdominal Obesity. A Double Blind, Placebo-controlled and Randomized Study: NCT01271751 / GFT505-208-3 / 2008-005779-86.* Genfit (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01271751>, abgerufen am: 19.08.2024.
Ausschlussgrund: A1.
4. ClinicalTrialsGOV 2012. *A Pilot Study to Evaluate the Efficacy of GFT505 (80mg) Orally Administered Once Daily for 8 Weeks on Insulin Sensitivity Using a Glucose Clamp Technique and Safety in Male Patients With Insulin Resistance and Abdominal Obesity. A Multicentre, Randomised, Single Blind, Placebo-Controlled, Cross Over Study: NCT01271777 / GFT505-210-6 / 2010-023219-32.* Genfit (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01271777>, abgerufen am: 19.08.2024.
Ausschlussgrund: A1.
5. ClinicalTrialsGOV 2012. *Comparative Bioavailability Study of a New GFT505 Formulation With the Existing One After 120 mg Single Oral GFT505 Administration and Assessment of the Gender Effect in Young Healthy Male and Female Volunteers Followed by a Single and Multiple Ascending Dose Safety, Tolerability and Pharmacokinetic Study of GFT505 in Overweight or Obese Subjects and in Diabetic Patients: NCT01474161 / GFT505-111-7 / 2011-004723-13.* Genfit (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT01474161>, abgerufen am: 19.08.2024.

Ausschlussgrund: A1.

6. ClinicalTrialsGOV 2015. *A Two-part Phase I Study Composed of a Randomized, Double-blind, 4-parallel Group Study to Evaluate the Effect of Multiple Oral Doses of GFT505 on the QT/QTc Interval Compared to Placebo With Moxifloxacin (400 mg in Single Oral Dose) as a Positive Control, in Healthy Male and Female Volunteers, Preceded by a Double-blind, Placebo-controlled, Safety, Tolerability and Pharmacokinetic Study in Healthy Male Volunteers in Order to Define the Supra-therapeutic GFT505 Dose in a Multiple Dosing Regimen: NCT02091310 / GFT505-113-9 / 2013-005154-30.* Genfit (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02091310>, abgerufen am: 19.08.2024.

Ausschlussgrund: A1.

7. ClinicalTrialsGOV 2015. *An Open-Label, Single Oral Dose Phase I Study to Determine the Excretion Balance of Radiocarbon (i.e., the Sum of ¹⁴C-Labelled GFT505 and Its ¹⁴C-Metabolites) and to Investigate the Metabolic Profile and Pharmacokinetics of GFT505: NCT02142127 / GFT505-114-10 / 2014-000958-10.* Genfit (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02142127>, abgerufen am: 19.08.2024.

Ausschlussgrund: A1.

8. ClinicalTrialsGOV 2019. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Elafibranor at Doses of 80 mg and 120mg After 12 Weeks of Treatment in Patients With Primary Biliary Cholangitis and Inadequate Response to Ursodeoxycholic Acid: NCT03124108 / GFT505B-216-1 / 2016-003817-80.* Genfit (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03124108>, abgerufen am: 19.08.2024.

Ausschlussgrund: A7.

9. ClinicalTrialsGOV 2019. *An Open-label, Phase 1, Single-dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Elafibranor 120 mg in Adult Subjects With Hepatic Impairment and Adult Healthy Control Subjects: NCT03765671 / GFT505-118-14.* Genfit (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03765671>, abgerufen am: 19.08.2024.

Ausschlussgrund: A1.

10. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-over Phase II Study to Evaluate the Effect of a 6-week Elafibranor (120mg) Treatment Administered Once Daily on Hepatic Lipid Composition in Subjects With Nonalcoholic Fatty Liver (NAFL): NCT03953456 / GFT505-219-8 / 2019-000645-12.* Genfit (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03953456>, abgerufen am: 19.08.2024.

Ausschlussgrund: A1.

11. ClinicalTrialsGOV 2020. *Open Label, Phase I Study to Assess and Compare the Pharmacokinetic Parameters After Single Oral Administration of Elafibranor 120 mg in Renal Impaired Patients and Healthy Subjects With Normal Renal Function: NCT03844555 / GFT505-118-13 / 2018-002481-39.* Genfit (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03844555>, abgerufen am: 19.08.2024.

Ausschlussgrund: A1.

12. ClinicalTrialsGOV 2020. *Open-label, Phase 1, Single-dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Elafibranor 120 mg in Healthy Elderly and Young Adults Volunteers:*

NCT04171752 / GFT505-119-16 / 2019-001819-23. Genfit (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04171752>, abgerufen am: 19.08.2024.

Ausschlussgrund: A1.

13. ClinicalTrialsGOV 2020. *Phase 1, Open-label Study, in Healthy Male Volunteers to Evaluate the Potential Effect of Indomethacin on the Pharmacokinetics Parameters of Elafibranor*: *NCT03985969 / GFT505-119-15 / 2019-001451-38*. Genfit (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03985969>, abgerufen am: 19.08.2024.

Ausschlussgrund: A1.

14. ClinicalTrialsGOV 2021. *An Open Label, Randomized, Multicenter Study to Assess the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile and the Safety and Tolerability of Two Dose Levels of Elafibranor (80 mg and 120 mg) in Children and Adolescents, 8 to 17 Years of Age, With Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH)*: *NCT03883607 / GFT505E-218-1 / 2019-003400-12*. Genfit (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03883607>, abgerufen am: 19.08.2024.

Ausschlussgrund: A1.

15. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Elafibranor in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) and Fibrosis*: *NCT02704403 / GFT505-315-1 / 2015-005385-38*. Genfit (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02704403>, abgerufen am: 19.08.2024.

Ausschlussgrund: A1.

16. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Multicentre, Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GFT505 Once Daily on Steatohepatitis in Patients With Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH)*: *NCT01694849 / GFT505-212-7 / 2012-000295-42*. Genfit (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01694849>, abgerufen am: 19.08.2024.

Ausschlussgrund: A1.

17. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Phase I, Open-Label, Randomised, Balanced, Single-Dose, Two-Period, Two-Sequence Crossover-Design Study to Evaluate Effects of Food on the Bioavailability of 80 mg Elafibranor (IPN60190) To-be-marketed Tablet Formulation After Single Oral Administration in Healthy Adult Participants*: *NCT05564208 / CLIN-60190-452 / 2022-001883-91*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05564208>, abgerufen am: 19.08.2024.

Ausschlussgrund: A1.

18. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Phase I, Single-Centre, Open-Label, Repeat Dose Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability Following Administration of Elafibranor in Healthy Japanese and Non-Asian Participants*: *NCT05543369 / CLIN-60190-450*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05543369>, abgerufen am: 19.08.2024.

Ausschlussgrund: A1.

19. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase II, Multicenter, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study and Open Label Long Term Extension to Evaluate the Safety and Efficacy of Elafibranor in Adult Participants With Primary Sclerosing Cholangitis (PSC)*: *NCT05627362 / CLIN-60190-453 / 2022-002695-37*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05627362>

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05627362>, abgerufen am: 19.08.2024.

Ausschlussgrund: A1.

20. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase III Randomised, Parallel-Group, Double-Blind, Placebo-Controlled, Two-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Elafibranor 80 mg on Long-Term Clinical Outcomes in Adult Participants With Primary Biliary Cholangitis (PBC): NCT06016842 / CLIN-60190-454 / 2023-505251-43-00*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06016842>, abgerufen am: 19.08.2024.

Ausschlussgrund: A6.

21. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase IIIb Randomised, Parallel-Group, Double-Blind, Placebo-Controlled, Two-Arm Study to Evaluate the Effect of Elafibranor 80 mg on Normalisation of Alkaline Phosphatase in Adult Participants With Primary Biliary Cholangitis (PBC) and Inadequate Response or Intolerance to Ursodeoxycholic Acid: NCT06383403 / CLIN-60190-463 / 2024-510695-20-00*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06383403>, abgerufen am: 19.08.2024.

Ausschlussgrund: A6.

22. ClinicalTrialsGOV 2024. *Prospective Non-interventional, Phase IV Multicentre Study to Assess the Effectiveness, Safety and Tolerability of Elafibranor 80 mg/Day in Participants With Primary Biliary Cholangitis Receiving Treatment in a Real-world Setting: NCT06447168 / CLIN-60190-461*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06447168>, abgerufen am: 19.08.2024.

Ausschlussgrund: A5.

23. EU-Clinical Trials Register 0. *A Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-over Phase II Study to Evaluate the Effect of a 6-week Elafibranor (120mg) treatment administered once daily on hepatic lipid composition in subjects with: 2019-000645-12 / GFT505-219-8*. GENFIT SA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000645-12, abgerufen am: 19.08.2024.

Ausschlussgrund: A1.

24. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Elafibranor at Doses of 80 mg and 120mg after 12 Weeks of Treatment in Patients Wit: 2016-003817-80 / GFT505B-216-1*. GENFIT SA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003817-80, abgerufen am: 19.08.2024.

Ausschlussgrund: A7.

25. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicentre, Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GFT505 once daily on Steatohepatitis in Patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH): 2012-000295-42 / GFT505-212-7*. Genfit (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000295-42, abgerufen am: 19.08.2024.

Ausschlussgrund: A1.

26. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Elafibranor in Patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) and fibrosis: 2015-005385-38 / GFT505-315-1*. GENFIT SA (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr->

search/search?query=eudract_number:2015-005385-38, abgerufen am: 19.08.2024.

Ausschlussgrund: A1.

27. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase II, Multicenter, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study and Open-Label Long Term Extension to Evaluate the Safety and Efficacy of Elafibranor in Adult Participants with Primary: 2022-002695-37 / CLIN-60190-453*. Ipsen Bioscience, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002695-37, abgerufen am: 19.08.2024.

Ausschlussgrund: A1.

28. EU-Clinical Trials Register 0. *A Pilot study to evaluate the Efficacy and Safety of GFT505 (80mg) orally administered once daily for 35 days in patients presenting with impaired glucose tolerance and abdominal obesity. A double: 2009-011003-23 / GFT505-209-4*. Genfit (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011003-23, abgerufen am: 19.08.2024.

Ausschlussgrund: A1.

29. EU-Clinical Trials Register 0. *A Pilot study to evaluate the Efficacy and Safety of GFT505 (80mg) orally administered once daily for 12 weeks in patients with Type 2 Diabetes mellitus. A Multicentre, Randomised, Double Blind, Pl: 2010-021986-60 / GFT505-210-5*. Genfit (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021986-60, abgerufen am: 19.08.2024.

Ausschlussgrund: A1.

30. EU-Clinical Trials Register 0. *A Pilot study to evaluate the Efficacy of GFT505 (80mg) orally administered once daily for 8 weeks on insulin sensitivity and hepatic glucose production using a glucose clamp technique and Safety i: 2010-023219-32 / GFT505-210-6*. Genfit (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023219-32, abgerufen am: 19.08.2024.

Ausschlussgrund: A1.

31. EU-Clinical Trials Register 0. *A Pilot study to evaluate the Efficacy and Safety of GFT505 (30 mg) orally administered for 28 days in patients with Frederickson Type IIb Dyslipidemia (Mixed Hyperlipidemia). A double blind, placebo: 2007-003237-16 / GFT505-207-1*. Genfit (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003237-16, abgerufen am: 19.08.2024.

Ausschlussgrund: A1.

32. EU-Clinical Trials Register 0. *A Pilot study to evaluate the Efficacy and Safety of GFT505 (80 mg) orally administered once daily for 28 days in atherogenic dyslipidaemic patients with abdominal obesity. A double blind, placebo-: 2008-005779-86 / GFT505-208-3*. Genfit (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005779-86, abgerufen am: 19.08.2024.

Ausschlussgrund: A1.

33. EU-Clinical Trials Register 0. *A Pilot study to evaluate the Efficacy and Safety of GFT505 orally administered once daily (30 mg) for 28 days in atherogenic dyslipidaemic patients with abdominal obesity. A double blind, placebo-: 2007-004337-41 / GFT505-207-2*. Genfit (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004337-41, abgerufen am: 19.08.2024.

Ausschlussgrund: A1.

34. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open Label, Randomized, Multicenter Study to Assess the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile and the Safety and Tolerability of Two Dose Levels of Elafibranor (80 mg and 120 mg) in Childr: 2019-003400-12 / GFT505E-218-1*. Genfit (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003400-12, abgerufen am: 19.08.2024.
Ausschlussgrund: A1.
35. WHO ICTRP 2012. *A Pilot study to evaluate the Efficacy and Safety of GFT505 (80mg) orally administered once daily for 12 weeks in patients with Type 2 Diabetes mellitus: EUCTR2010-021986-60-LV / GFT505-210-5*. Genfit (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021986-60-LV>, abgerufen am: 19.08.2024.
Ausschlussgrund: A1.
36. WHO ICTRP 2015. *Comparative Bioavailability - Gender Effect - Single and Multiple Ascending Dose Safety and Pharmacokinetic Study of GFT505: NCT01474161 / 2011-004723-13; GFT505-111-7 / 2011-004723-13 GFT505-111-7*. Genfit (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01474161>, abgerufen am: 19.08.2024.
Ausschlussgrund: A1.
37. WHO ICTRP 2015. *Mass Balance Study of 14C-labelled GFT505 in Healthy Volunteers: NCT02142127 / 2014-000958-10; GFT505-114-10 / GFT505-114-10 2014-000958-10*. Genfit (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02142127>, abgerufen am: 19.08.2024.
Ausschlussgrund: A1.
38. WHO ICTRP 2015. *Phase I Study to Evaluate the Effect of GFT505 on QT/QTc Interval in Healthy Volunteers: NCT02091310 / 2013-005154-30; GFT505-113-9 / GFT505-113-9 2013-005154-30*. Genfit (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02091310>, abgerufen am: 19.08.2024.
Ausschlussgrund: A1.
39. WHO ICTRP 2016. *Clinical study to assess the efficacy and safety of GFT505 80 mg and GFT505 120 mg daily for 52 weeks in Patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis (accumulation of fat in the liver associated with inflammation and liver cell injury at microscopic examination of liver biopsy): EUCTR2012-000295-42-BE / GFT505-212-7; 115028 / GFT505-212-7 115028*. Genfit (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000295-42-BE>, abgerufen am: 19.08.2024.
Ausschlussgrund: A1.
40. WHO ICTRP 2019. *Phase 2 Efficacy & Safety Study of Elafibranor in patients with PBC: EUCTR2016-003817-80-GB / GFT505B-216-1; 2016-003817-80-ES / 2016-003817-80-ES GFT505B-216-1*. GENFIT SA (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003817-80-GB>, abgerufen am: 19.08.2024.
Ausschlussgrund: A7.
41. WHO ICTRP 2020. *A study to investigate the safety and effectiveness of treatment with the drug Elafibranor in Patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) and fibrosis (a form of liver disease): EUCTR2015-005385-38-BE / GFT505-315-1; 115028 / 115028*

GFT505-315-1. GENFIT SA (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005385-38-BE>, abgerufen am: 19.08.2024.

Ausschlussgrund: A1.

42. WHO ICTRP 2020. *Elafibranor, PK and Safety in Children and Adolescents 8 to 17 Years of Age With Non Alcoholic Steatohepatitis (NASH): NCT03883607 / GFT505E-218-1*.

Genfit (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03883607>, abgerufen am: 19.08.2024.

Ausschlussgrund: A1.

43. WHO ICTRP 2020. *Elafibranor Pharmacokinetic Parameters in Elderly Healthy Volunteers: NCT04171752 / 2019-001819-23; GFT505-119-16 / GFT505-119-16 2019-001819-23*. Genfit (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04171752>, abgerufen am: 19.08.2024.

Ausschlussgrund: A1.

44. WHO ICTRP 2020. *Elafibranor Pharmacokinetic Parameters in Hepatic Impaired Patients: NCT03765671 / GFT505-118-14*. Genfit (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03765671>, abgerufen am: 19.08.2024.

Ausschlussgrund: A1.

45. WHO ICTRP 2020. *Elafibranor Pharmacokinetic Parameters in Renal Impaired Patients: NCT03844555 / 2018-002481-39; GFT505-118-13 / 2018-002481-39 GFT505-118-13*.

Genfit (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03844555>, abgerufen am: 19.08.2024.

Ausschlussgrund: A1.

46. WHO ICTRP 2020. *Study to Evaluate the Effect of Elafibranor on Hepatic Lipid Composition in Subjects With Nonalcoholic Fatty Liver (NAFL): NCT03953456 / 2019-000645-12; GFT505-219-8 / 2019-000645-12 GFT505-219-8*. Genfit (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03953456>, abgerufen am: 19.08.2024.

Ausschlussgrund: A1.

47. WHO ICTRP 2020. *Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Elafibranor in Patients With Primary Biliary Cholangitis (PBC) and Inadequate Response to Ursodeoxycholic Acid: NCT03124108 / 2016-003817-80; GFT505B-216-1 / GFT505B-216-1 2016-003817-80*. Genfit (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03124108>, abgerufen am: 19.08.2024.

Ausschlussgrund: A7.

48. WHO ICTRP 2020. *Study to Investigate the Potential Drug-Drug Interaction Between Elafibranor and Indomethacin: NCT03985969 / 2019-001451-38; GFT505-119-15 / GFT505-119-15 2019-001451-38*. Genfit (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03985969>, abgerufen am: 19.08.2024.

Ausschlussgrund: A1.

49. WHO ICTRP 2022. *A Pilot study to evaluate the Efficacy and Safety of GFT505 (80 mg) orally administered once daily for 28 days in atherogenic dyslipidaemic patients with abdominal obesity. A double blind, placebo-controlled and randomized study: EUCTR2008-005779-86-FR / GFT505-208-3*. Genfit (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005779-86-FR>, abgerufen

am: 19.08.2024.

Ausschlussgrund: A1.

50. WHO ICTRP 2022. *A Pilot study to evaluate the Efficacy and Safety of GFT505 (30 mg) orally administered for 28 days in patients with Frederickson Type IIb Dyslipidemia (Mixed Hyperlipidemia). A double blind, placebo-controlled and randomized study: EUCTR2007-003237-16-FR / GFT505-207-1.* Genfit (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003237-16-FR>, abgerufen am: 19.08.2024.

Ausschlussgrund: A1.

51. WHO ICTRP 2022. *A Pilot study to evaluate the Efficacy and Safety of GFT505 orally administered once daily (30 mg) for 28 days in atherogenic dyslipidaemic patients with abdominal obesity. A double blind, placebo-controlled and randomized study: EUCTR2007-004337-41-FR / GFT505-207-2.* Genfit (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004337-41-FR>, abgerufen am: 19.08.2024.

Ausschlussgrund: A1.

52. WHO ICTRP 2022. *A Pilot study to evaluate the Efficacy and Safety of GFT505 (80mg) orally administered once daily for 35 days in patients presenting with impaired glucose tolerance and abdominal obesity. A double blind, parallel group, placebo-controlled and randomized study: EUCTR2009-011003-23-FR / GFT505-209-4.* Genfit (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011003-23-FR>, abgerufen am: 19.08.2024.

Ausschlussgrund: A1.

53. WHO ICTRP 2022. *A Pilot study to evaluate the Efficacy of GFT505 (80mg) orally administered once daily for 8 weeks on insulin sensitivity and hepatic glucose production using a glucose clamp technique and Safety in patients with insulin resistance and abdominal obesity: EUCTR2010-023219-32-FR / GFT505-210-6.* Genfit (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023219-32-FR>, abgerufen am: 19.08.2024.

Ausschlussgrund: A1.

54. WHO ICTRP 2022. *Phase IIb Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GFT505 Versus Placebo in Patients With Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH): NCT01694849 / 2012-000295-42; GFT505-212-7 / 2012-000295-42 GFT505-212-7.* Genfit (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01694849>, abgerufen am: 19.08.2024.

Ausschlussgrund: A1.

55. WHO ICTRP 2023. *A study on safety and efficacy of Elafibranor in Adult Participants with Primary Sclerosing Cholangitis (PSC): EUCTR2022-002695-37-ES / CLIN-60190-453.* Ipsen Bioscience, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-002695-37-ES>, abgerufen am: 19.08.2024.

Ausschlussgrund: A1.

56. WHO ICTRP 2023. *A Study to Evaluate the Effect of Food on the Level of Circulating Elafibranor in Healthy Participants After Intake of a Single Tablet: NCT05564208 / 2022-001883-91; CLIN-60190-452 / CLIN-60190-452 2022-001883-91.* Ipsen (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05564208>,
abgerufen am: 19.08.2024.

Ausschlussgrund: A1.

57. WHO ICTRP 2023. *Study to Compare the Level of Elafibranor in Blood After Repeat Administration in Japanese and Non-Asian Healthy Participants: NCT05543369 / CLIN-60190-450*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter:
<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05543369>, abgerufen am: 19.08.2024.
Ausschlussgrund: A1.
58. WHO ICTRP 2024. *A Long-Term Study of Elafibranor in Adult Participants With Primary Biliary Cholangitis: NCT06016842 / 2023-505251-43-00; CLIN-60190-454 / 2023-505251-43-00 CLIN-60190-454*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter:
<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06016842>, abgerufen am: 19.08.2024.
Ausschlussgrund: A6.
59. WHO ICTRP 2024. *A Study Observing Everyday Effectiveness and Safety of the Drug Elafibranor in Participants With Primary Biliary Cholangitis Who Are Receiving Ongoing Treatment: NCT06447168 / CLIN-60190-461*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter:
<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06447168>, abgerufen am: 19.08.2024.
Ausschlussgrund: A5.
60. WHO ICTRP 2024. *A Study of Elafibranor in Adults With Primary Biliary Cholangitis and Inadequate Response or Intolerance to Ursodeoxycholic Acid: NCT06383403 / 2024-510695-20-00; CLIN-60190-463 / CLIN-60190-463 2024-510695-20-00*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06383403>,
abgerufen am: 19.08.2024.
Ausschlussgrund: A6.
61. WHO ICTRP 2024. *A Study to Assess Safety and Effectiveness of Elafibranor in Adult Participants With Primary Sclerosing Cholangitis: NCT05627362 / 2022-002695-37; CLIN-60190-453 / 2022-002695-37 CLIN-60190-453*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter:
<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05627362>, abgerufen am: 19.08.2024.
Ausschlussgrund: A1.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-81 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-81 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-81 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ELATIVE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primärziel:</p> <p>Das primäre Ziel der Doppelblindphase (DB-Phase) der Studie ist die Bewertung der Wirksamkeit von Elafibranor (80 mg/Tag) auf die Cholestase, definiert durch den primären Endpunkt über eine 52-wöchige Behandlung im Vergleich zu Placebo.</p> <p>Wichtige Sekundärziele:</p> <p>Die wichtigsten sekundären Ziele der DB-Phase der Studie ist die Bewertung der Wirksamkeit von Elafibranor (80 mg/Tag) über eine 52-wöchige Behandlung im Vergleich zu Placebo auf</p> <ul style="list-style-type: none"> • Normalisierung von AP • Pruritus, basierend auf der Veränderung zu Baseline zu Woche 52 des PBC Worst Itch NRS Score bei Patienten mit einem Baseline PBC Worst Itch NRS Score ≥ 4 • Pruritus, basierend auf der Veränderung zu Baseline zu Woche 24 des PBC Worst Itch NRS Score bei Patienten mit einem Baseline PBC Worst Itch NRS Score ≥ 4 <p>Andere Sekundärziele:</p> <p>Weitere sekundäre Ziele der Studie während der DB-Phase sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Wirksamkeit von Elafibranor (80 mg/Tag) über eine 52-wöchige Behandlung im Vergleich zu Placebo auf: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hepatobiliäre Schädigung und Leberfunktionsmarker ○ Entzündung und hepatische Fibrose ○ Lipidparameter ○ Gallensäure ○ Pruritus patientenberichtete Endpunkte (PROs) ○ patientenberichtete Müdigkeit ○ patientenberichteter Schlaf ○ patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität ○ Gesundheitsnutzen ○ Knochenmarker und Knochendichte ○ Sicherheit und Verträglichkeit • Bestimmung der pharmakokinetischen (PK) Parameter von Elafibranor und seinem aktiven Metaboliten GFT1007 im Fließgleichgewicht nach

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>täglicher oraler Verabreichung von 80 mg bei Patienten mit PBC.</p> <p>Explorative Ziele (in Verbindung mit histologischer Bewertung)</p> <p>Für Patienten, die eine Einwilligungserklärung unterzeichnet haben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufbau einer Biobank für die Untersuchung und Validierung von Biomarkern im Zusammenhang mit PBC • Auf der Grundlage der Histologie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Unterstützung bei der Interpretation der Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Elafibranor ○ Untersuchung der Korrelation von Fibrose-Scores mit nicht-invasiven Fibrosemarkern (Lebersteifigkeit, Enhanced Liver Fibrosis [ELF]-Test und N-terminales Typ III Kollagen-Propeptid [Pro-C3]) <p><i>Hypothesen:</i></p> <p>Die Nullhypothese für das Ansprechen auf die Behandlung auf der Grundlage des primären Endpunkts lautet, dass es keinen Unterschied zwischen der Elafibranor- und der Placebogruppe gibt. Die Alternativhypothese lautet, dass es einen Unterschied in den Ansprechraten zwischen beiden Gruppen gibt. Die Nullhypothese wird mit einem zweiseitigen Alpha von 0,05 getestet.</p> <p>Für die sekundären Endpunkte wurden die gleichen Hypothesen aufgestellt.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie der Phase III (DB-Phase), gefolgt von einer offenen Langzeit-Verlängerungsstudie (LTE), die die Wirksamkeit und Sicherheit von Elafibranor bei Patienten mit PBC mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf UDCA untersucht.</p> <p>Randomisierung von etwa 150 Patienten im Verhältnis 2 : 1, um einmal täglich Elafibranor 80 mg oder Placebo zu erhalten. Sofern zutreffend, erhielten die Patienten während der gesamten Studienteilnahme weiterhin ihre UDCA-Dosis aus der Vorstudie.</p> <p>Das Studiendesign umfasste einen 52-wöchigen DB-Phase (als gemeinsame DB-Phase bezeichnet), die von allen Patienten abgeschlossen wurde, gefolgt von einer variablen DB-Phase, in dem die Patienten weiterhin Elafibranor oder Placebo erhielten, bis der letzte Patient</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>die 52-wöchige Behandlung abschloss oder der Patient 104 Wochen lang behandelt wurde, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Die Studie umfasste vier Phasen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. eine 2- bis 12-wöchige Screening-Phase; 2. eine 52- bis 104-wöchige DB-Phase, bestehend aus einer 52-wöchigen gemeinsamen DB-Phase, gefolgt von einer variablen DB-Phase mit einer Dauer von bis zu 52 Wochen; 3. eine 4- bis 5-jährige LTE-Phase; und 4. eine 4-wöchige Sicherheitsnachbeobachtungsphase nach der letzten Dosis der Studienbehandlung.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das ursprüngliche Protokoll (22. Juli 2020) wurde viermal geändert. Die Änderungen des Protokolls werden nachfolgend aufgeführt:</p> <p>Amendment 1, v2.0 (11. Dezember 2020):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 1.5: Aufnahme von Patienten mit Zirrhose, die durch Elastographie identifiziert wurden. • Abschnitt 2.1.1.3: <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Leberhistologie (sowohl Wirksamkeits- als auch Sicherheitskriterium) wurde für die Bewertung der Wirkung von Elafibranor im Vergleich zu Placebo entfernt. ○ Aufnahme von Pruritus PROs • Abschnitt 2.1.1.4: Aufnahme von explorativen Zielen im Zusammenhang mit der histologischen Bewertung. • Abschnitt 2.2.1.2: <ul style="list-style-type: none"> ○ Aufnahme von Dual-Energy-Röntgenabsorptiometrie (DEXA)-Scan Bewertungen ○ Entfernung des Fortschreitens zu einer histologischen Zirrhose bei nicht-zirrhatischen Patienten zu Studienbeginn aus dem kombinierten klinischen Endpunkt. ○ Entfernung der Veränderung des histologischen Scores zu Baseline ○ Aufnahme der Beschreibung der explorativen Analyse für histologische Bewertungen. • Abschnitt 2.2.1.3: Aufnahme von explorativen Endpunkten im Zusammenhang mit der histologischen Bewertung. • Abschnitt 3.5.1: Aufnahme von Informationen über den Zeitpunkt der Einwilligung und der Leberbiopsie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2: <ul style="list-style-type: none"> ○ Aktualisierung des Ausschlusskriterium #9 bezüglich unzulässiger Medikamente und frühere Behandlung mit OCA ○ Aktualisierung des Ausschlusskriterium #10 bezüglich des Ausschlusses von Patienten, die zuvor mit Seladelpar behandelt wurden ○ Hinzufügen des Ausschlusskriteriums bezüglich der Variabilität von Aminotransferase (AT) oder TB >40 % für Patienten mit AT oder TB > ULN bei Screening-Visite (SV)I ○ Ersetzen von positiven Urin-Schwangerschaftstest durch positiven Serum-Schwangerschaftstest ○ Hinzufügen von Überempfindlichkeit gegen das Prüfpräparat oder einem Hilfsstoff von Elafibranor oder Placebo-Tabletten ○ Hinzufügen von geistiger Instabilität oder Unzurechnungsfähigkeit, so dass die Gültigkeit der Einverständniserklärung oder die Fähigkeit sich an die Studie zu halten, ungewiss ist • Abschnitt 5.2.1: Hinzufügung einer Erklärung zu den möglichen Gründen, die zu einem dauerhaften vorzeitigen Abbruch der Studie führen können, einschließlich einer Verschlimmerung oder eines Fortschreitens der Krankheit, die die Behandlung mit einer in der Studie untersagten Standardtherapie erforderlich machen würde • Abschnitt 6.1.3: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hinzufügen einer Zeile in der Tabelle für die allgemeine Bewertung der Studie für Hüft- und lumbales DEXA-Scannen ○ Hinzufügen von Informationen über die Verwendung von DEXA-Scans zur Bestimmung der Knochendichte • Abschnitt 6.3.7: Aktualisierung der Formulierung zur Entscheidung durch das Clinical Events Committee (CEC) • Abschnitt 6.4.1: Aktualisierung der Zusammenfassung der Sicherheitsdaten gemäß der letzten Investigator's brochure (IB)-Aktualisierung • Abschnitt 7.12.3: Aktualisierung des Wortlauts der zulässigen Medikation dahingehend, dass die Dosis der aktuellen Medikation für chronischen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Krankheiten so weit wie möglich unverändert bleiben sollte.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 9.4: Hinzufügen einer Definition der explorativen (histologischen) Analysegruppe • Abschnitt 12.3: Hinzufügen separater Einverständniserklärungen für die optionale Leberbiopsie und die Datenerfassung schwangerer Partner. <p>Amendment 2 (v3.0, 18 März 2022)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 1.5, 3.1, 3.5.2: Änderung des Textes, um die Forderung nach einem Mindestprozentsatz von mäßig fortgeschrittenen Patienten oder Patienten mit Progressionsrisiko zu streichen, basierend auf dem überarbeiteten Einschlusskriterium #5. • Abschnitt 4.1: Überarbeitung des Einschlusskriterium #5 zur Anpassung der Anforderung eines Mindestprozentsatzes an nicht-zirrhatischen, mäßig fortgeschrittenen Patienten gemäß den Rotterdam-Kriterien und des Mindestprozentsatzes an randomisierten Patienten mit Progressionsrisiko (TB > 0,6xULN) auf 10 % bzw. 20 %. <p>Amendment 3 (v4.0, 20. September 2022)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Fehler 1. Art wurde für das gesamte Protokoll auf 0,05 festgesetzt. • Synopse <ul style="list-style-type: none"> ○ Das wichtigste sekundäre Ziel und Endpunkt wurden so geändert, dass sie in der Teilpopulation mit mäßigem bis schwerem Pruritus zu Baseline (PBC Worst Itch NRS-Score ≥ 4) bewertet werden. ○ Ein drittes wichtiges sekundäres Ziel wurde hinzugefügt, um Pruritus zu Woche 24 zu bewerten. ○ Eine zusätzliche Analyse zur Bewertung des vollständigen biochemischen Ansprechens wurde hinzugefügt. ○ Analyse der Verschlechterung des Pruritus modifiziert zu Woche 52 und Woche 24; Analyse der Responder im PBC Worst Itch NRS Score modifiziert, um klinisch bedeutsame Veränderung und absolute Verringerung der Punktzahl um einen Punkt, zwei Punkte oder drei Punkte zu Baseline. ○ Die Definition der Population wurde geklärt. ○ Hinzufügen einer kurzen Beschreibung der statistischen Methodik, die auf die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Veränderung des PBC Worst Itch NRS-Scores zu Woche 24 zu Baseline.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Der Fehler 1. Art wurde für das gesamte Protokoll auf 0,05 festgesetzt. ○ Ein neues wichtiges sekundäres Ziel wurde hinzugefügt. <ul style="list-style-type: none"> • Tabelle 1 und 4: Die letzte Visite der Doppelblindphase (LVDB) wurde an der Visite (V)5 und nicht an der V6 verankert, um einen rechtzeitigen Wechsel der Patienten zur LTE mit offener Behandlung zu ermöglichen. • Abschnitt 1.0: Hinzufügen einer Erklärung, um Ipsen als „Partner“ vorzustellen und eine künftige Änderung des Sponsorings anzukündigen. • Abschnitt 1.3.1: Aktualisierung der neusten Daten aus dem jährlichen Development Safety Update Report (DSUR) mit Stichtag 31. Juli 2022. • Abschnitt 1.5, 3.5.2: Das Protokoll zielte darauf ab, einen relevanten Anteil von Patienten mit einem erheblichen Risiko für den langfristigen klinischen Verlauf oder einem mittleren Krankheitsstadium einzubeziehen. Die Kriterien für die Identifizierung von Teilnehmern mit fortgeschrittener Erkrankung wurden dahingehend geändert, dass nicht nur Patienten einbezogen wurden, die die Rotterdam-Kriterien erfüllten, sondern auch solche mit fortgeschrittener Erkrankung, die anhand der Messung der Lebersteifigkeit durch transiente Elastographie (TE) oder Histologie identifiziert wurden. • Abschnitt 2.2.1.2: <ul style="list-style-type: none"> ○ Harmonisierung der wichtigsten sekundären Endpunkte im gesamten Protokoll mit überarbeiteten wichtigen sekundären Endpunkten. ○ Hinzufügen des vollständigen biochemischen Ansprechens als zusätzliche Analyse. ○ Analyse der Verschlechterung des Pruritus modifiziert zu Woche 52 und 24; Analyse der Responder im PBC Worst Itch NRS Score modifiziert, um klinisch bedeutsame Veränderung und absolute Verringerung der Punktzahl um einen, zwei oder drei Punkte zu Baseline. • Abschnitt 3.5.3: Klärung der Besuchshäufigkeit in der offenen LTE-Studie. • Abschnitt 6.1.1: Zusätzliche Hinweise zur Erhaltung der Verblindung in der DB-Phase.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 8.1.2: Hinzufügen von Leber- und Nierenschäden in der UESI-Liste. • Abschnitte 9.1, 9.3.2, 9.6.1: Harmonisierung dieses Abschnitts, um die Überarbeitungen der wichtigsten sekundären Endpunkte. • Abschnitt 9.6.3: Hinzufügung einer Untergruppenanalyse für Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung, einschließlich zirrhotischer Patienten, definiert durch Lebersteifigkeit bei Studienbeginn $\geq 16,9$ kPa durch TE (Ja/Nein) und/oder Zirrhose in der Histologie, und Patienten mit fortgeschrittenem Krankheitsstadium, definiert als Lebersteifigkeit bei Studienbeginn > 10 kPa bei TE und/oder histologisch festgestellter Brückenfibrose oder Zirrhose. • Abschnitt 9.8.3: Die aktualisierte SD von 2,3 in der Power-Berechnung für Pruritus basiert auf der verblindeten Datenanalyse im Juli 2022. • Abschnitt 12.3: Überarbeitung des Textes in der Einverständniserklärung zum Ablauf des Prozesses. <p>Amendment 4</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kenntlichmachen des Wechsel des Sponsors von Genfit zu Ipsen • Abschnitt 8.3.2: Hinzufügung/Entfernung von Formulierungen, um mit den Ipsen-Prozessen konsistent zu sein • Abschnitt 8.6.1: Bearbeitung von Formulierungen, um mit den Ipsen-Prozessen konsistent zu sein • Abschnitt 10.1: Hinzufügung einer Formulierung zum Thema Datensicherheitsverletzung, um der Ipsen-Protokollvorlage und dem Verfahren zu entsprechen <p>Abschnitt 12.3: Hinzufügen einer Formulierung zum Widerruf der Einverständniserklärung, um der Ipsen-Vorlage zu entsprechen Protokollvorlage</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Die Patienten müssen alle der folgenden Kriterien erfüllen, um an der Studie teilnehmen zu dürfen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sie müssen ihre schriftliche Einwilligungserklärung nach Aufklärung geben und sich bereit erklärt haben, das Studienprotokoll einzuhalten. 2. Männer oder Frauen im Alter von 18 bis einschließlich 75 Jahren bei der SV1 3. Nachgewiesene PBC-Diagnose, durch das Vorhandensein von ≥ 2 der folgenden 3 Diagnosekriterien:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(a) Erhöhte AP-Werte in der Anamnese seit ≥ 6 Monaten vor der Randomisierung (V1)</p> <p>(b) Positive Antimitochondriale Antikörper (AMA)-Titer ($> 1:40$ in der Immunfluoreszenz oder M2 positiv im Enzymimmunoassay oder positive PBC-spezifische antinukleäre Antikörper)</p> <p>(c) Leberbiopsie, die auf PBC hinweist</p> <p>4. $AP \geq 1,67 \times ULN$ (basierend auf 2 Werten – siehe Anhang 16.1.1, Abschnitt 3.5.1 für weitere Einzelheiten)</p> <p>5. $TB \leq 2 \times ULN$ um einen relevanten Anteil von Patienten mit einem erheblichen Risiko für langfristige klinische Ereignisse oder einem moderaten Krankheitsstadium einzuschließen, wurde geplant, dass etwa 10 % der randomisierten Patienten gemäß den Rotterdam-Kriterien moderat fortgeschritten sind ($TB > ULN$ oder $ALB < LLN$) und etwa 20 % einen $TB > 0,6 \times ULN$ haben (Patienten mit Progressionsrisiko)</p> <p>6. Mindestens 4 verfügbare Werte für den PBC Worst Itch NRS Score in jedem der 7-Tage-Intervalle in den 14 Tagen vor der Randomisierung (V1), insgesamt also mindestens acht Werte für PBC Worst Itch NRS Score in den letzten 14 Tagen vor der Randomisierung (V1)</p> <p>7. UDCA-Behandlung seit mindestens 12 Monaten (dauerhafte Dosis ≥ 3 Monate) vor dem Screening oder Unverträglichkeit der UDCA-Behandlung (keine UDCA-Behandlung seit ≥ 3 Monaten) vor dem Screening (gemäß der Standarddosierung des jeweiligen Landes)</p> <p>8. Falls Colchicin eingenommen wird, muss die Dosis vor dem Screening ≥ 3 Monate lang dauerhaft gewesen sein.</p> <p>9. Medikamente zur Behandlung von Pruritus (z. B. Cholestyramin, Rifampin, Naltrexon oder Sertralin) müssen seit ≥ 3 Monaten vor dem Screening in einer dauerhaften Dosis eingenommen worden sein.</p> <p>10. Patienten, die Statine oder Ezetimib einnehmen, müssen seit ≥ 2 Monaten vor dem Screening eine dauerhafte Dosis eingenommen haben.</p> <p>11. Frauen, die an dieser Studie teilnehmen, müssen im nicht-gebärfähigen Alter sein oder hochwirksame Empfängnisverhütung für die gesamte Dauer der Studie und für 1 Monat nach der letzten Medikamenteneinnahme einnehmen:</p> <p>a) Nicht-gebärfähig: Ausbleiben der Menstruation seit mindestens 12 Monaten aufgrund von</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Eierstockinsuffizienz oder chirurgische Sterilisation wie z. B. bilaterale Oophorektomie, oder Hysterektomie</p> <p>b) Zu den hochwirksamen Verhütungsmethoden gehören:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kombinierte (östrogen- und gestagenhaltige) hormonale Empfängnisverhütung verbunden mit einer Hemmung des Eisprungs, oral, intravaginal oder transdermal • Hormonelle Empfängnisverhütung nur mit Gestagenen, verbunden mit einer Hemmung des Ovulationshemmung, oral, injizierbar oder implantierbar • Intrauterinpeessar • Intrauterines Hormonfreisetzungssystem • Beidseitiger Eileiterverschluss • Vasektomierter Partner • Sexuelle Enthaltbarkeit, falls von den lokalen Institutional Review Board (IRB)/ Independent Ethics Committee (IEC)-Vorschriften gefordert und/oder von den nationalen Gesetzen als angemessen erachtet wird (die Zuverlässigkeit der sexuellen Enthaltbarkeit muss in Bezug auf die Dauer der klinischen Studie und den bevorzugten und üblichen Lebensstil des Patienten bewertet werden) <p>12. Patienten, die der Entnahme von Leberbiopsieproben zugestimmt haben und bei denen es sicher und praktikabel war, eine Leberbiopsie durchzuführen, und die folgendem zugestimmt haben:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) eine Leberbiopsie während des Screeningzeitraums (wenn keine historische Biopsie innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening verfügbar ist) b) eine Leberbiopsie nach 52 Wochen der Behandlung <p>Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn sie eines der folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorgeschichte oder Vorhandensein einer anderen begleitenden Lebererkrankung, einschließlich: <ol style="list-style-type: none"> a) positive Anti-Hepatitis-A-Virus-Immunglobulin-M-Antikörper (Anti-HAV IgM) oder positives Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg) oder positive Hepatitis-C-Virus Ribonuklein-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>säure (HCV RNA) (getestet bei bekannt geheil- ter Hepatitis-C-Virus [HCV]-Infektion oder positiven HCV-Antikörpern beim Screening)</p> <ul style="list-style-type: none"> b) Primär sklerosierende Cholangitis c) Alkoholische Lebererkrankung d) Automimmunhepatitis (AIH) oder wenn wegen einem Overlap von PBC mit AIH behandelt wurde oder wenn Verdacht und Hinweise auf eine Überschneidung von AIH-Merkmalen vorlagen, konnte dies allein nicht durch unzureichendes Ansprechen auf UDCA erklärt werden e) Nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) f) Gilbert-Syndrom (Ausschluss aufgrund der Interpretierbarkeit der Bilirubinwerte) g) Bekannter Alpha-1-Antitrypsin-Mangel in der Anamnese <p>2. Klinisch signifikante hepatische Dekompensation, einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Lebertransplantation in der Anamnese, aktuelle Platzierung auf einer Lebertransplantationsliste, aktueller Model-of-End-Stage-Liver-Disease- Natrium- (MELD-Na)-Score ≥ 12 in Verbin- dung mit Leberschädigung b) Patienten mit Zirrhose/Portale Hypertonie- Komplikationen, einschließlich bekannter Ösophagusvarizen, Aszites, Anamnese von Varizenblutungen oder damit verbundenen Eingriffen (z. B. Einsetzen von Varizenbändern oder eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts, und hepatische Enzephalopathie, Vorgeschichte oder Vorhandensein einer spontanen bakteriellen Peritonitis, hepatozelluläres Karzinom) c) Hepatorenales Syndrom (Typ I oder II) <p>3. Erkrankungen, die einen nicht hepatischen AP- Anstieg verursachen können (z. B. Paget-Krankheit) oder die die Lebenserwartung auf < 2 Jahre verringern können, einschließlich bekannter Krebserkrankungen</p> <p>4. Der Patient wurde beim Screening positiv auf das humane Immundefizienz-Virus (HIV) Typ 1 oder 2 getestet oder der Patient war bekanntermaßen positiv auf HIV getestet worden</p> <p>5. Anzeichen einer anderen instabilen oder unbehandelten klinisch bedeutsamen immunologischen, endokrine, hämatologische, gastrointestinale, neurologische oder psychiatrische Erkrankung, durch Beurteilung des Prüfers; andere</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>klinisch bedeutsame medizinische Zustände, die nicht gut kontrolliert sind</p> <ol style="list-style-type: none"> 6. Alkoholmissbrauch in der Anamnese, definiert als Konsum von mehr als 30 g reinem Alkohol pro Tag bei Männern und mehr als 20 g reinen Alkohols pro Tag bei Frauen, oder anderer Substanzmissbrauch innerhalb von 1 Jahr vor SV1 7. Bei weiblichen Teilnehmern ist eine Schwangerschaft bekannt, oder es wurde ein positiver Serumschwangerschaftstest durchgeführt, oder stillen 8. Die Einnahme von folgenden Medikamenten war verboten: <ol style="list-style-type: none"> a) 2 Monate vor dem Screening: Fibrate und Glitazon b) 3 Monate vor dem Screening: OCA, Azathioprin, Cyclosporin, Methotrexat, Mycophenolat, Pentoxifyllin, Budesonid und andere systemische Kortikosteroide (nur parenterale und orale chronische Verabreichung); potenziell hepatotoxische Arzneimittel (einschließlich α-Methyl-Dopa, Natriumvalproinsäure, Isoniazid oder Nitrofurantoin) c) 12 Monate vor Screening: Antikörper- oder Immuntherapie, die gegen Interleukine oder andere Zytokine oder Chemokine gerichtet sind d) Bei Patienten mit früherer OCA-Behandlung wurde OCA 3 Monate vor dem Screening abgesetzt 9. Patienten, die innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem, welcher Zeitraum länger ist) vor dem Screening an einer Arzneimittelstudie oder einer Studie mit einem Medizinprodukt, das einen Wirkstoff enthält, teilgenommen haben oder deren Teilnahme geplant war; bei Patienten mit vorheriger Exposition gegenüber Seladelpar wurde Seladelpar 3 Monate vor dem Screening abgesetzt 10. Patienten mit vorheriger Einnahme von Elafibranor 11. SV-Wert Alanin-Aminotransferase (ALT) und/oder Aspartat-Aminotransferase (ASAT) $> 5 \times$ ULN 12. Für Patienten mit AT oder TB $> ULN$ bei SV1, Variabilität von AT oder TB $> 40 \%$ (Anhang 16.1.1, Abschnitt 3.5.1 für weitere Einzelheiten) 13. SV-Wert ALB $< 3,0$ g/dL 14. Schwer fortgeschrittene Patienten nach den Rotterdam-Kriterien (TB $> ULN$ und ALB $< LLN$) 15. SV-Wert International Normalized Ratio (INR) $> 1,3$ aufgrund einer veränderten Leberfunktion

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>16. SV-Wert Kreatinphosphokinase (CPK) > 2 x ULN</p> <p>17. Screening-Serumkreatinin > 1,5 mg/dL</p> <p>18. Signifikante Nierenerkrankung, einschließlich nephritisches Syndrom, chronische Nierenerkrankung (definiert als Patienten mit Markern einer Nierenschädigung oder geschätzter glomerulärer Filtrationsrate [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m²), berechnet nach Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)</p> <p>19. Thrombozytenzahl < 150 × 103/μl</p> <p>20. Alpha-Fetoprotein (AFP) > 20 ng/ml mit 4-Phasen-Leber-Computertomographie oder Magnetresonanztomographie, die auf Leberkrebs hinweisen</p> <p>21. Bekannte Überempfindlichkeit gegen das Prüfpräparat oder gegen einen der Hilfsstoffe der Elafibranor- oder Placebotablette</p> <p>22. Geistige Instabilität oder Unzurechnungsfähigkeit, so dass die Gültigkeit der Einwilligung nach Aufklärung oder die Fähigkeit zur Teilnahme an der Studie unsicher ist</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde als multizentrische Studie an 82 Prüfzentren in 14 Ländern durchgeführt, davon waren 2 Länder in Nordamerika, 3 Länder in Lateinamerika, 8 Länder in Europa und 1 Land in Afrika.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Intervention: Elafibranor Elafibranor wurde als weiße bis gebrochen weiße runde Filmtablette ohne Aufdruck eingenommen, die 80 mg Elafibranor enthält.</p> <p>Kontrolle: Placebo Placebo-Tabletten, die zu Elafibranor 80 mg passen, wurden als weiße bis gebrochen weiße runde Filmtablette ohne Aufdruck eingenommen.</p> <p>Die Teilnehmer erhielten entweder eine Elafibranor-Tablette mit 80 mg oder eine Placebo-Tablette oral einmal täglich vor dem Frühstück mit einem Glas Wasser.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt: Ansprechen auf die Behandlung zu Woche 52 definiert als AP < 1,67 x ULN und TB ≤ ULN und AP-Senkung ≥ 15 %.</p> <p>Wichtige sekundäre Endpunkte:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ansprechen auf die Behandlung anhand der AP-Normalisierung zu Woche 52 2. Veränderung gegenüber Studienbeginn des Pruritus bis zu Woche 52, basierend auf dem PBC Worst Itch

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>NRS Score bei Patienten mit PBC-NRS-Score ≥ 4 zu Studienbeginn</p> <p>3. Veränderung gegenüber Studienbeginn des Pruritus bis zu Woche 24, basierend auf dem PBC Worst Itch NRS Score bei Patienten mit PBC-NRS-Score ≥ 4 zu Studienbeginn</p> <p>Weitere sekundäre Endpunkte:</p> <p>1. Veränderung gegenüber Studienbeginn des AP-Wertes nach 4, 13, 26, 39 und 52 Wochen</p> <p>2. Ansprechen von AP, definiert als 10 %, 20 % und 40 % AP-Senkung gegenüber Studienbeginn in Woche 52</p> <p>3. Ansprechen auf die Behandlung in Woche 52 gemäß:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) AP $< 1,5 \times$ ULN, AP-Abnahme ≥ 40 % und TB \leq ULN b) AP $< 3 \times$ ULN, ASAT $< 2 \times$ ULN und TB < 1 mg/dL (Paris I) c) AP $\leq 1,5 \times$ ULN, ASAT $\leq 1,5 \times$ ULN und TB \leq ULN (Paris II) d) TB-Ansprechrage von 15 % Veränderung e) Normalisierung des abnormalen TB und/oder des ALB (Rotterdam) f) TB $\leq 0,6 \times$ ULN g) AP $\leq 1,67 \times$ ULN und TB ≤ 1 mg/dL h) Keine Verschlechterung des TB, definiert als TB-Wert in Woche 52 $< ULN$ oder kein Anstieg zu Studienbeginn von mehr als $0,1 \times ULN$ in Woche 52 i) Vollständiges biochemisches Ansprechen, definiert als normales AP, TB, ASAT, ALT, ALB, und INR <p>4. PBC-Risiko Scores in Woche 52: United Kingdom (UK)-PBC-Score und GLOBE-Score</p> <p>5. Ansprechen basierend auf der Normalisierung des Bilirubins in Woche 52</p> <p>6. Ansprechen basierend auf der Normalisierung des ALB-Wertes in Woche 52</p> <p>7. Veränderung gegenüber Studienbeginn der hepatobiliären Schädigung und der Leberfunktion bis Woche 52, gemessen an ASAT, ALT, Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), 5'-Nukleotidase (5' NT), Gesamt- und konjugiertes Bilirubin, ALB, INR, und AP fraktioniert (hepatisch)</p> <p>8. Veränderung gegenüber Studienbeginn der Biomarker für Entzündungen bis Woche 52, gemessen durch hochsensibles C-reaktives Protein (hsCRP), Fibrinogen, Haptoglobin und Tumor Nekrosefaktor alpha (TNF-α)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>9. Veränderung gegenüber Studienbeginn der Immunantwort bis Woche 52, gemessen an Immunglobulin (Ig)G und IgM</p> <p>10. Veränderung gegenüber Studienbeginn bis Woche 52 bei Biomarkern und nicht-invasiven Messungen der Leberfibrose. Fibrose, gemessen durch ELF (Hyaluronsäure [HA], Typ-2-Prokollagenpeptid [PIINP], Gewebe-Inhibitor von Metalloproteinasen-1 [TIMP-1]), Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1), transformierender Wachstumsfaktor-beta (TGF-β), Cytokeratin-18 (CK-18) (M65 und M30), Pro-C3 und Lebersteifigkeit, gemessen durch TE</p> <p>11. Veränderung gegenüber Studienbeginn der Lipidparameter bis Woche 52, gemessen am Gesamtcholesterin (TC), Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C), High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C), berechnetes Lipoprotein-Cholesterin sehr niedriger Dichte (VLDL-C) und Triglyzeride (TG)</p> <p>12. Veränderung gegenüber Studienbeginn des Nüchtern-Plasmaglukosespiegels (FPG) bis Woche 52</p> <p>13. Veränderung gegenüber Studienbeginn bis Woche 52 der Gallensäuren und Biomarker der Gallensäuresynthese Gallensäuren, Serum-7-α-Hydroxy-4-Cholesten-3-on (C4) und Fibroblasten-Wachstumsfaktor 19 (FGF-19)</p> <p>14. Anteil der Responder im PBC Worst Itch NRS Score entsprechend der klinisch bedeutsamen Reduktion um mindestens 30 % und einer Verringerung um 1, 2 oder 3 Punkte des Wertes von Studienbeginn bis Woche 52 und bis Woche 24 bei Patienten mit einem NRS-Basiswert ≥ 4</p> <p>15. Anteil der Patienten, bei denen sich der Pruritus zu Studienbeginn bis Woche 52 und bis Woche 24 nicht verschlechtert hat, gemessen anhand des PBC Worst Itch NRS Score</p> <p>16. Veränderung gegenüber Studienbeginn des 5-D-Pruritus bis Woche 52</p> <p>17. Veränderung gegenüber Studienbeginn des PROMIS Fatigue Short Form 7a bis Woche 52</p> <p>18. Veränderung gegenüber Studienbeginn des ESS bis Woche 52</p> <p>19. Veränderung gegenüber Studienbeginn des PBC-40 bis Woche 52</p> <p>20. Veränderung gegenüber Studienbeginn des Gesundheitsnutzens gemessen anhand des EQ-5D-5L bis zur Woche 52</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>21. Veränderung gegenüber Studienbeginn der Serummarker für den Knochenumsatz und der Knochenmineraldichte (Hüfte und Lendenwirbelsäule), gemessen durch DEXA bis zur Woche 52</p> <p>22. Beginn der klinischen Ereignisse, beschrieben als zusammengesetzter Endpunkt, bestehend aus:</p> <ul style="list-style-type: none"> f) MELD-Na > 14 für Patienten mit Studienbeginn-Wert von MELD-Na < 12 g) Lebertransplantation h) Unkontrollierter Aszites, der eine Behandlung erfordert i) Krankenhausaufenthalt wegen Neuauftretens oder Wiederauftretens einer der folgenden Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> (1) Varizenblutung (2) hepatische Enzephalopathie, definiert als West-Haven-Score von 2 oder mehr (3) spontane bakterielle Peritonitis j) Tod <p>23. Sicherheit und Verträglichkeit, bewertet durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) SUE, UE, UESI, körperliche Untersuchung, Vitalparameter, Krankengeschichte, Elektrokardiogramm (EKG) k) Chemie und Hämatologie l) Lebermarker m) Nieren-Biomarker (einschließlich Urinuntersuchung) n) Andere biochemische Sicherheitsmarker <p>24. PK-Bewertungen durch Messung der GFT505- und GF1007-Konzentrationen im Plasma</p> <p>Explorative Endpunkte</p> <p>Explorative Endpunkte im Zusammenhang mit der histologischen Beurteilung (für Patienten, die einer Leberbiopsie zugestimmt haben):</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Veränderung gegenüber Studienbeginn der histologischen Scores <ul style="list-style-type: none"> a) Fibrose-Stadium gemäß Nakanuma-Scoring b) Scores für den Verlust von Gallengängen c) Cholangitis-Aktivität d) Aktivität der Schnittstellenhepatitis e) Krankheitsstadium (Summe des Fibrosestadiums nach Nakanuma und des Scores für Gallengangsverluste)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>f) Andere explorative Scores (Fibrose nach Ishak-Scoring, portale Entzündung, duktiläre Reaktion, Cholestase, konzentrische periduktile Fibrose)</p> <p>2. Korrelation der Fibrose-Scores mit nicht-invasiven Fibrosemarkern (Lebersteifigkeit, ELF-Test und Pro-C3)</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Amendment 1, v2.0 (11. Dezember 2020):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 2.1.1.3: <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Leberhistologie (sowohl Wirksamkeits- als auch Sicherheitskriterium) wurde für die Bewertung der Wirkung von Elafibranor im Vergleich zu Placebo entfernt. ○ Aufnahme von Pruritus PROs • Abschnitt 2.1.1.4: Aufnahme von explorativen Zielen im Zusammenhang mit der histologischen Bewertung. • Abschnitt 2.2.1.2: <ul style="list-style-type: none"> ○ Aufnahme von DEXA-Scan Bewertungen ○ Entfernung der histologischen Zirrhose bei nicht-zirrhatischen Patienten zu Studienbeginn aus der Zusammensetzung des klinischen Endpunkts. ○ Entfernung der Veränderung des histologischen Scores zu Studienbeginn ○ Aufnahme der Beschreibung der explorativen Analyse für histologische Bewertungen. • Abschnitt 2.2.1.3: Aufnahme von explorativen Endpunkten im Zusammenhang mit der histologischen Bewertung. <p>Amendment 3 (v4.0, 20. September 2022)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 2.2.1.2: <ul style="list-style-type: none"> ○ Harmonisierung der wichtigsten sekundären Endpunkte im gesamten Protokoll mit überarbeiteten wichtigen sekundären Endpunkten. ○ Hinzufügen des vollständigen biochemischen Ansprechens als zusätzliche Analyse. ○ Analyse der Verschlechterung gegenüber Baselin des Pruritus modifiziert zu Woche 52 und 24; Analyse der Responder im PBC Worst Itch NRS Score modifiziert, um klinisch bedeutsame Veränderung und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		absolute Verringerung der Punktzahl um 1, 2 oder 3 Punkte. Abschnitt 8.1.2: Hinzufügen von Leber- und Nierenschäden in der UESI-Liste.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Der Fallzahlplanung liegen die folgenden Annahmen zugrunde:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine etwas höhere erwartete Ansprechrate in der Placebo-Gruppe als in der Phase III-Zulassungsstudie von OCA (10 %) (Nevens, 2016), • Eine mit OCA mindestens vergleichbare erwartete Ansprechrate in der Elafibranor-Gruppe (47 %). <p>Die Ansprechraten wurden für die Zulassungsstudie von OCA nach Imputation fehlender Daten als Nicht-Ansprechen geschätzt.</p> <p>Insgesamt 150 Patienten (100 Elafibranor vs. 50 Placebo) ermöglichen eine Power von mindestens 90 %, um einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied von 35 % (47 % für Elafibranor vs. 12 % für Placebo) in der Ansprechrate bei 52 Wochen des primären Wirksamkeitsendpunkts mit einem zweiseitigen α von 0,05 mittels exakten Fisher Tests nachzuweisen.</p> <p>Nimmt man an, dass 1/50 (2,0 %) der Patienten im Placebo-Arm eine AP-Normalisierung zu Woche 52 (erster wichtiger sekundärer Endpunkt) erreichen, ergeben 150 Patienten (100 Elafibranor vs. 50 Placebo) eine Power von mindestens 80 %, um einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied von 20,0 % mit einem zweiseitigen α-Niveau von 0,05 festzustellen.</p> <p>Mit der Annahme einer gepoolten Standardabweichung von 2,3 Punkten ergeben 60 Patienten (40 Elafibranor vs. 20 Placebo) mit einem Baseline PBC Worst Itch NRS Score ≥ 4 eine Power von etwa 80 %, um einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied von 1,8 Punkten bei der mittleren Veränderung von Baseline im PBC Worst Itch NRS Score (zweiter wichtiger sekundärer Endpunkt) bei einem zweiseitigen α-Niveau von 0,05 festzustellen.</p> <p>Es wird angenommen, dass die gleichen Annahmen für die beiden anderen wichtigen sekundären Endpunkte zu Pruritus (bis Woche 52 und Woche 24) zutreffen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Zwischenanalysen durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Patienten mit PBC wurden nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis 2:1 einer von zwei Behandlungsgruppen zugeteilt:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Elafibranor, 80 mg, n=100 • Placebo, n=50
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung erfolgte nach zwei Faktoren (AP >3 × ULN oder TB >ULN und PBC Worst Itch NRS Score ≥4, gemittelt über die letzten 14 Tage vor Studienbeginn) bei Studienbeginn (V1).</p> <p>Durch die Stratifizierung wurde sichergestellt, dass es bei der Zuteilung der Behandlung keine Verzerrungen innerhalb der angegebenen Werte dieser Faktoren gab, so dass der Behandlungseffekt nicht verfälscht wurde.</p>
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p>Bei der Randomisierung erhielt jeder Patient, der für die Teilnahme an der Studie in Frage kam, über das IXRS eine Randomisierungsnummer. Bei jedem Besuch wurde das IXRS-System kontaktiert, um die Behandlung zu bestimmen, die dem Patienten verabreicht werden sollte.</p> <p>Der Prüfer, die Patienten und das Studienpersonal waren hinsichtlich der Behandlung verblindet. Sowohl Elafibranor- und Placebo-Tabletten sowie die Verpackung waren nicht voneinander zu unterscheiden. Bei der ersten SV wurde den Patienten eine Identifikationsnummer zugewiesen. Die Nummer wurde auch in der electronic Case Report Form (eCRF) angegeben. Nach Abschluss des Screenings wurden die in Frage kommenden Patienten beim Randomisierungsbesuch nach dem Zufallsprinzip Elafibranor 80 mg oder Placebo zugeteilt.</p> <p>Der Prüfarzt konnte den Randomisierungscode entblenden, wenn dringende ärztliche Maßnahmen für den Patienten erforderlich waren. Die Liste der Behandlungsnummern, die jedem Patienten zugeteilt wurden, wurde im IXRS gespeichert.</p> <p>Die Entblindung des Behandlungsarms erfolgte nach der Datenbanksperre des DB-Zeitraums und der Genehmigung des Sponsors.</p>
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	<p>Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach zwei Faktoren (AP >3 × ULN oder TB >ULN und PBC Worst Itch NRS score ≥4, gemittelt über die letzten 14 Tage vor Studienbeginn) bei Studienbeginn (V1).</p> <p>Die kategorialen Endpunkte wurden mit dem exakten CMH-Test stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren ausgewertet.</p> <p>Die Sensitivitätsanalyse für das statistische Modell, das für den primären Endpunkt und den ersten wichtigsten sekundären Endpunkt wurden anhand eines exakten logistischen Regressionsmodells analysiert, das nach Randomisierungsstrata mit der Behandlungsgruppe als Faktor auf dem ITT-Analyse-Set ausgewertet wurde.</p> <p>Die kontinuierlichen Endpunkte wurden unter Verwendung des MMRM zwischen den Behandlungsarmen verglichen, wobei die Behandlung, die Visite und die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Stratifikationsfaktoren als feste Faktoren, die Interaktion von Behandlung und Visite sowie der jeweilige Baseline-Wert als Kovariate betrachtet wurden.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es waren a) Patienten, b) Behandler und c) Personen, die die Zielgrößen beurteilen hinsichtlich der Behandlungszuteilung verblindet. Sowohl Elafibranor- und Placebo-Tabletten sowie die Verpackung waren nicht voneinander zu unterscheiden. Identifikationsnummern wurden den Patienten bei der ersten SV zugeteilt. Die Nummer wurde auch im eCRF angegeben. Nach Abschluss des Screenings wurden die in Frage kommenden Patienten bei der Randomisierung nach dem Zufallsprinzip Elafibranor 80 mg oder Placebo zugewiesen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Elafibranor und das entsprechende Placebo waren identisch verpackt und etikettiert.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primärer Endpunkt:</p> <p>Ansprechen auf die Behandlung zu Woche 52 definiert als $AP < 1,67 \times ULN$ und $TB \leq ULN$ und AP-Senkung $\geq 15\%$. Die Ansprechraten in Woche 52 werden zwischen den Behandlungsgruppen mit dem exakten CMH-Test, stratifiziert nach den Stratifikationsfaktoren, verglichen. Die Schätzung des Odds Ratio und das entsprechende 95 % exakte KI und der exakte p-Wert werden angegeben. Darüber hinaus werden die Risikodifferenz zwischen den Behandlungsgruppen und der 95 %-KI nach der Newcombe-Methode, stratifiziert nach Stratifikationsfaktoren, berechnet. Aus Gründen der Konsistenz, wird der 95 %-KI des Wilson-Scores für einen einzelnen Anteil zur Beschreibung innerhalb der Gruppe angegeben.</p> <p>Wichtige sekundäre Endpunkte:</p> <p>Die wichtigen sekundären Endpunkte der Studie sind die Normalisierung von AP und die Veränderung des Pruritus.</p> <p>Die Analyse der wichtigen sekundären Wirksamkeitsempfindung wird in ähnlicher Weise durchgeführt wie die des primären Endpunkts. Eine Sensitivitätsanalyse des statistischen Modells, eine zusätzliche Analyse, die fehlende Daten in Woche 52 bei Patienten ohne interkurrentes Ereignis (ICE) als Non-Response, eine hypothetische Strategie und eine Behandlungsstrategie eine hypothetische Strategie und eine Behandlungsstrategie werden auf die gleiche Weise</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>durchgeführt wie für den primären Wirksamkeitsendpunkt.</p> <p>Weitere sekundäre Endpunkte:</p> <p>Die Analyse der weiteren wichtigen sekundären Wirksamkeitsendpunkts wird durchgeführt, indem die Veränderung gegenüber den Ausgangswerten über die gesamte Dauer zwischen Studienbeginn und Woche 52 mittels eines MMRM modelliert wird, wobei der PBC Worst Itch NRS Score und der Stratifizierungsfaktor [AP > 3 × ULN oder TB > ULN-(Ja/Nein)] als mögliche Kovariablen berücksichtigt werden.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen der primären und drei wichtigsten sekundären Endpunkte wurden für die folgenden Subgruppen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter bei Randomisierung (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (weiblich, männlich) • Ethnische Zugehörigkeit²³ (amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas, asiatisch, schwarz oder afro-amerikanisch, weiß, andere) • UDCA-Behandlung bei Studienbeginn (Ja/Nein) • Vorherige OCA-Behandlung (Ja/Nein) • AP-Wert bei Studienbeginn > 3 × ULN (Ja/Nein) • TB bei Studienbeginn > ULN (Ja/Nein) • TB bei Studienbeginn > ULN oder ALB bei Studienbeginn < LLN (Ja/Nein) • TB bei Studienbeginn > 0,6 × ULN (Ja/Nein) • Geografische Region: Europa, Nordamerika, Lateinamerika, Sonstige (einschließlich Türkei und Südafrika) • AP > 3 × ULN oder TB > ULN bei Studienbeginn (Ja/Nein). • PBC Worst Itch NRS Score ≥ 4 bei Studienbeginn (gemittelt über die 14 Tage vor der Randomisierung) (Ja/Nein). • Zirrhosisch, definiert durch Lebersteifigkeit bei Studienbeginn ≥ 16,9 kPa durch TE und/oder Zirrhose in der Histologie (Ja/Nein) • Fortgeschrittenes Krankheitsstadium, definiert als Lebersteifigkeit bei Studienbeginn > 10 kPa durch TE und/oder Brückenfibrose oder Zirrhose in der Histologie (Ja/Nein)
Resultate		

²³ In der Analyse wurden nur die Ausprägungen weiß und nicht-weiß ausgewertet

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe Abbildung 13
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Zum Datenschnitt 01.06.2023 a) Randomisierte Patienten (ITT-Population): N = 161 • Elafibranor: n = 108 • Placebo: n = 53 b) Behandelte Patienten (Sicherheitspopulation): N = 161 • Elafibranor: n = 108 • Placebo: n = 53 c) In der Analyse des primären Endpunkts berücksichtigte Patienten: N = 161 • Elafibranor: n = 108 • Placebo: n = 53
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Vorzeitige Beendigung der Studienmedikation in der gemeinsamen DB-Periode (bis Woche 52)</p> <p>Elafibranor-Arm: n = 12</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE: n = 10 • Entscheidung des Arztes: n = 2 <p>Placebo-Arm: n = 6</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE: n = 4 • Entscheidung des Arztes: n = 1 • Entscheidung des Patienten: n = 1 <p>Vorzeitige Beendigung der Studienmedikation in der variablen DB-Periode (zwischen Woche 52 und 104)</p> <p>Elafibranor-Arm: n = 3</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE: n = 1 • Entscheidung des Arztes: n = 1 • Entscheidung des Patienten: n = 1 <p>Placebo-Arm: n = 2</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entscheidung des Patienten: n = 2 <p>Vorzeitige Beendigung der Studienmedikation in der gesamten DB-Periode</p> <p>Elafibranor-Arm: n = 15</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE: n = 11 • Entscheidung des Arztes: n = 3 • Entscheidung des Patienten: n = 1 <p>Placebo-Arm: n = 8</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE: n = 4 • Entscheidung des Arztes: n = 1 • Entscheidung des Patienten: n = 3 <p>Vorzeitiger Studienabbruch in der gesamten DB-Periode</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Elafibranor-Arm: n = 14 <ul style="list-style-type: none"> • Entscheidung des Patienten: n = 6 • UE: n = 4 • Entscheidung des Arztes: n = 2 • Tod: n = 2 Placebo-Arm: n = 7 <ul style="list-style-type: none"> • Entscheidung des Patienten: n = 3 • UE: n = 1 • Entscheidung des Arztes: n = 2 Anderer Grund: n = 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde am 24. September 2020 initiiert. Der Datenschnitt war am 1. Juni 2023 Die Studie dauerte jeweils 52 Wochen in der gemeinsamen DB-Phase und der variablen DB-Phase. Die nachfolgende 4-5-jährige LTE-Periode ist nicht Gegenstand dieses CONSORT-Statements und aktuell laufend.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist laufend.

a: nach CONSORT 2010.

5' NT: 5'-Nukleotidase; AFP: Alpha-Fetoprotein; AIH: Automimmunhepatitis; ALB: Albumin; ALT: Alanin-Aminotransferase; AMA: Antimitochondriale Antikörper; AP: Alkalische Phosphatase; ASAT: Aspartat-Aminotransferase; AT: Aminotransferase; CEC: Clinical Events Committee; CK-18: Cytokeratin-18; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel Test; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CPK: Kreatinphosphokinase; DB: Doppelblind; DEXA: Dual-Energy-Röntgenabsorptiometrie; dL: Deziliter; DSUR: Development Safety Update Report; eCRF: electronic Case Report Form; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EKG: Elektrokardiogramm; ELF: Enhanced Liver Fibrosis; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Levels; ESS: Epworth-Schläfrigkeitsskala; FGF: Fibroblasten-Wachstumsfaktor; FPG: Nüchtern-Plasmaglukosespiegels; g: Gramm; GGT: Gamma-Glutamyl-Transferase; HA: Hyaluronsäure; HAV IgM: Hepatitis-A-Virus-Immunglobulin-M-Antikörper; HBsAg: Hepatitis-B-Oberflächenantigen; HCV: Hepatitis-C-Virus; HCV RNA: Hepatitis-C-Virus Ribonukleinsäure; HDL-C: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; hsCRP: Hochsensibles C-reaktives Protein; IB: Investigator's brochure; ICE: Interkurrentes Ereignis; IEC: Independent Ethics Committee; IG: Immunglobulin; INR: International Normalized Ratio; IRB: Institutional Review Board; ITT: Intention to treat; IXRS: Interactive Voice/Web Response System; KI: Konfidenzintervall; kPa: Kilopascal; l: Liter; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; LLN: Unterer Grenzwert (lower limit of normal); LTE: Langzeit-Verlängerungsstudie; LVDB: Letzte Visite der Doppelblindphase; m: Meter; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; MELD-Na: Model-of-End-Stage-Liver-Disease-Natrium; mg: Milligramm; min: Minute; ml: Milliliter; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; N: Anzahl Patienten; NASH: Nicht-alkoholische Steatohepatitis; ng: Nanogramm; NRS: Numeric Rating Scale; OCA: Obeticholsäure; PAI-1: Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1; PBC: Primär biliäre Cholangitis; PIINP: Typ-2-Prokollagenpeptid; PK: Pharmakokinetik; PRO: Patient-Reported Outcomes; Pro-C3: Typ III Kollagen-Propeptid; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; SD: Standardabweichung; SUE: Schwerwiegendes UE; SV: Screening-Visite; TB: Gesamtbilirubin; TC: Gesamtcholesterin; TE: Transiente Elastographie; TG: Triglyzeride; TGF- β : Transformierender Wachstumsfaktor-beta; TIMP-1: Gewebe-Inhibitor von Metalloproteinase-1; TNF- α : Tumor Nekrosefaktor alpha; UDCA: Ursodeoxycholsäure; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; UK: Vereinigtes Königreich (United Kingdom); ULN: Oberer Grenzwert (upper limit of

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		normal); V: Visite; VLDL: Very Low Density Lipoprotein; VLDL-C: Very Low Density Lipoprotein Cholesterin; μ L: Mikroliter

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

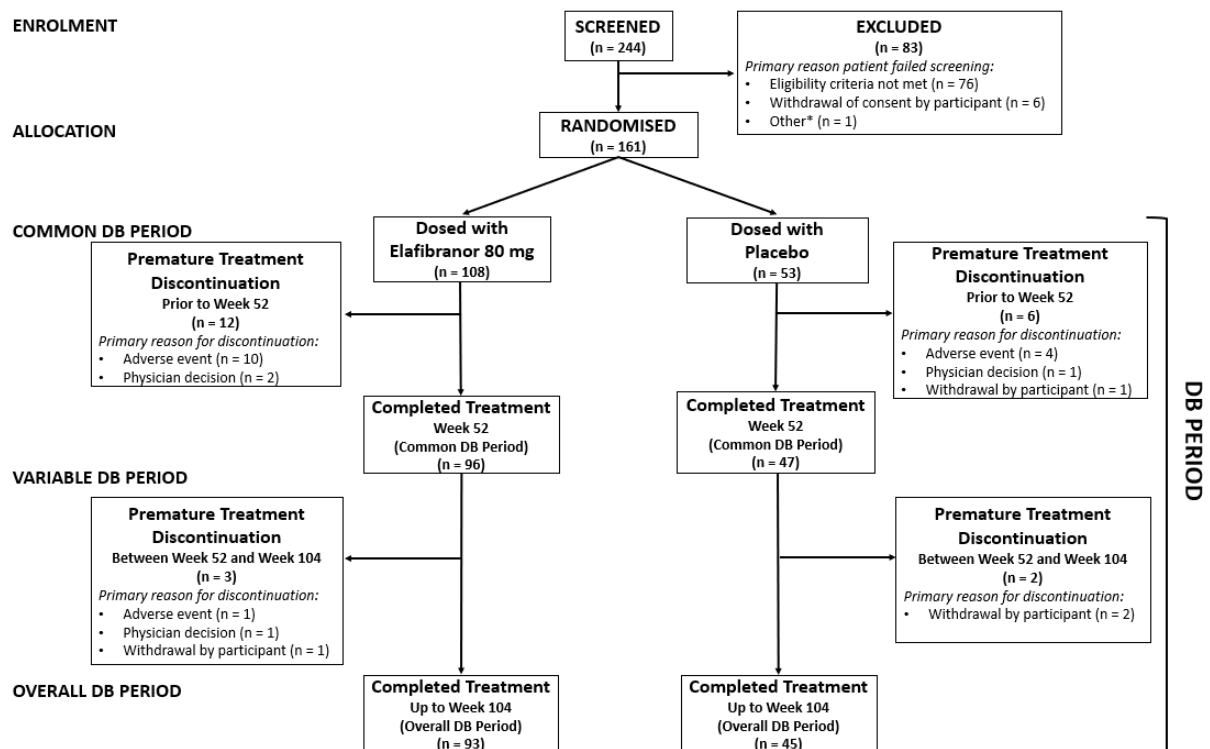


Abbildung 13: Flussdiagramm der Patientenpopulation der Studie ELATIVE

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-82 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ELATIVE

Studie: ELATIVE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienbericht (Ipsen Pharma SAS 2023)	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie ELATIVE ist eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie. (CSR)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ELATIVE ist eine doppelblinde Studie. Patienten wurden bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. (CSR)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ELATIVE ist eine doppelblinde Studie. Behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen wurden bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. (CSR)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ELATIVE ist eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde Phase III-Studie. Diese vergleicht die Wirksamkeit und Sicherheit von Elafibranor mit einer Behandlung mit Placebo bei erwachsenen Patienten mit primär biliärer Cholangitis, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen oder UDCA nicht vertragen. Die Patienten wurden mittels eines IXRS im Verhältnis 2 : 1 in die Behandlungsgruppen Elafibranor oder Placebo randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach $AP > 3 \times ULN$ oder $TB > ULN$ sowie PBC Worst Itch NRS Score ≥ 4 gemittelt über die letzten 14 Tage vor Studienbeginn. Sowohl Patienten als auch Behandler waren hinsichtlich der Zuteilung zu den Behandlungsarmen verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ELATIVE ist eine doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber waren bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Sowohl Elafibranor- und Placebo-Tabletten sowie die Verpackung waren nicht voneinander zu unterscheiden. (CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Ansprechen auf die Behandlung zu Woche 52 definiert als $AP < 1,67 \times ULN$ und $TB \leq ULN$ und AP -Senkung $\geq 15\%$ (und Einzelkomponenten des zusammengesetzten Endpunkts)**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ELATIVE ist eine doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber waren bezüglich der Gruppenteilung verblindet. Sowohl Elafibranor- und Placebo-Tabletten sowie die Verpackung waren nicht voneinander zu unterscheiden. (CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Endpunkt: PBC Worst Itch NRS**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ELATIVE ist eine doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber waren bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Sowohl Elafibranor- und Placebo-Tabletten sowie die Verpackung waren nicht voneinander zu unterscheiden. (CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse gingen alle Studienteilnehmer ein, die eine Bewertung zu Studienbeginn und mindestens eine Bewertung nach Studienbeginn hatten. Die Auswertung für dieses Dossier wurde basierend auf der ITT-Population durchgeführt. Die Rücklaufquoten zu Woche 24 betragen 88,0 % im Elafibranor-Arm und 90,6 % im Placebo Arm; zu Woche 52 waren die Rücklaufquoten 76,9 % im Elafibranor-Arm und 81,1 % im Placebo Arm. Die Erhebungen fanden über die gesamte Doppelblindphase statt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Endpunkt: 5D-Itch total Score**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ELATIVE ist eine doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber waren bezüglich der Gruppenteilung verblindet. Sowohl Elafibranor- und Placebo-Tabletten sowie die Verpackung waren nicht voneinander zu unterscheiden. (CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse gingen alle Studienteilnehmer ein, die eine Bewertung zu Studienbeginn und mindestens eine Bewertung nach Studienbeginn hatten. Die Auswertung wurde basierend auf der ITT-Population durchgeführt. Die Rücklaufquoten zu Woche 26 betragen 96,3 % im Elafibranor-Arm und 84,9 % im Placebo Arm; zu Woche 52 waren die Rücklaufquoten 88,0 % im Elafibranor-Arm und 86,8 % im Placebo Arm. Die Erhebungen fanden über die gesamte Doppelblindphase statt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Endpunkt: EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ELATIVE ist eine doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber waren bezüglich der Gruppenteilung verblindet. Sowohl Elafibranor- und Placebo-Tabletten sowie die Verpackung waren nicht voneinander zu unterscheiden. (CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse gingen alle Studienteilnehmer ein, die eine Bewertung zu Studienbeginn und mindestens eine Bewertung nach Studienbeginn hatten. Die Auswertung wurde basierend auf der ITT-Population durchgeführt. Die Rücklaufquoten zu Woche 26 betragen 95,4 % im Elafibranor-Arm und 84,9 % im Placebo Arm; zu Woche 52 waren die Rücklaufquoten 87,0 % im Elafibranor-Arm und 86,8 % im Placebo Arm. Die Erhebungen fanden über die gesamte Doppelblindphase statt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Epworth-Schläfrigkeitsskala (ESS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ELATIVE ist eine doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber waren bezüglich der Gruppenteilung verblindet. Sowohl Elafibranor- und Placebo-Tabletten sowie die Verpackung waren nicht voneinander zu unterscheiden. (CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse gingen alle Studienteilnehmer ein, die eine Bewertung zu Studienbeginn und mindestens eine Bewertung nach Studienbeginn hatten. Die Auswertung wurde basierend auf der ITT-Population durchgeführt. Die Rücklaufquoten zu Woche 26 betragen 96,3 % im Elafibranor-Arm und 84,9 % im Placebo Arm; zu Woche 52 waren die Rücklaufquoten 88,0 % im Elafibranor-Arm und 86,8 % im Placebo Arm. Die Erhebungen fanden über die gesamte Doppelblindphase statt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Endpunkt: PROMIS Fatigue Short Form 7a Score**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ELATIVE ist eine doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber waren bezüglich der Gruppenteilung verblindet. Sowohl Elafibranor- und Placebo-Tabletten sowie die Verpackung waren nicht voneinander zu unterscheiden. (CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse gingen alle Studienteilnehmer ein, die eine Bewertung zu Studienbeginn und mindestens eine Bewertung nach Studienbeginn hatten. Die Auswertung wurde basierend auf der ITT-Population durchgeführt. Die Rücklaufquoten zu Woche 26 betragen 96,3 % im Elafibranor-Arm und 84,9 % im Placebo Arm; zu Woche 52 waren die Rücklaufquoten 88,0 % im Elafibranor-Arm und 86,8 % im Placebo Arm. Die Erhebungen fanden über die gesamte Doppelblindphase statt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Endpunkt: PBC-40 (Für alle Domänen)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ELATIVE ist eine doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber waren bezüglich der Gruppenteilung verblindet. Sowohl Elafibranor- und Placebo-Tabletten sowie die Verpackung waren nicht voneinander zu unterscheiden. (CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse gingen alle Studienteilnehmer ein, die eine Bewertung zu Studienbeginn und mindestens eine Bewertung nach Studienbeginn hatten. Die Auswertung wurde basierend auf der ITT-Population durchgeführt. Die Rücklaufquoten zu Woche 26 betragen 96,3 % im Elafibranor-Arm und 84,9 % im Placebo Arm; zu Woche 52 waren die Rücklaufquoten 88,0 % im Elafibranor-Arm und 86,8 % im Placebo Arm. Die Erhebungen fanden über die gesamte Doppelblindphase statt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit (UE, SUE, schwere UE, UE, die zum Therapieabbruch führten [alle auch nach SOC und PT], tödliche UE, UESI, schwerwiegende UESI, schwere UESI)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ELATIVE ist eine doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber waren bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Sowohl Elafibranor- und Placebo-Tabletten sowie die Verpackung waren nicht voneinander zu unterscheiden. (CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Sicherheitsanalysen wurden auf Basis der Sicherheits-Population durchgeführt, deren Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Diese entspricht der ITT-Population. (CSR)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
Zulässige Gründe sind:
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Analysen**Anhang 4-G1: Ergänzende Darstellung der Verträglichkeit**

Tabelle 4-83 (Anhang): Ergebnisse zu Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Gemeinsame Doppelblindphase bis zu Woche 52		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	59/108 (54,6)	25/53 (47,2)
COVID-19	25/108 (23,1)	17/53 (32,1)
Harnwegsinfektion	10/108 (9,3)	7/53 (13,2)
Infektion der oberen Atemwege	7/108 (6,5)	2/53 (3,8)
Grippe	4/108 (3,7)	0/53 (0,0)
Bakteriurie	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Gastroenteritis	3/108 (2,8)	1/53 (1,9)
Herpes zoster	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Nasopharyngitis	2/108 (1,9)	1/53 (1,9)
Sinusitis	2/108 (1,9)	1/53 (1,9)
Wundinfektion	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Abszess an Gliedmaßen	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Akarodermatitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Akute Sinusitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Appendizitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Biliärsepsis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Bronchitis	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Bronchitis viral	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Candida-Infektion	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Konjunktivitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Divertikulitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Epididymitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Furunkel	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Gingivitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Hordeolum	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Infektiöse Glossitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Infektion mit Metapneumovirus	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Onychomykose	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Orchitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Otitis media	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Pharyngitis bakteriell	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Pneumonie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Virusinfektion der Atemwege	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Weichteilinfektion	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Staphylokokkeninfektion	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Zahninfektion	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Vaginalinfektion	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Neuritis vestibularis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Virusinfektion	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Virale Infektion der oberen Atemwege	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Vulvovaginale Candidose	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Vulvovaginale Pilzinfektion	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Zellulitis	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Gastrointestinale Virusinfektion	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Leistenabszess	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Herpesdermatitis	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Pharyngitis	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Hautinfektion	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Superinfektion	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	52/108 (48,1)	15/53 (28,3)
Übelkeit	12/108 (11,1)	2/53 (3,8)
Erbrechen	11/108 (10,2)	1/53 (1,9)
Diarrhö	10/108 (9,3)	5/53 (9,4)
Schmerzen Oberbauch	8/108 (7,4)	3/53 (5,7)
Obstipation	8/108 (7,4)	1/53 (1,9)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	6/108 (5,6)	1/53 (1,9)
Mundtrockenheit	5/108 (4,6)	1/53 (1,9)
Bauch aufgetrieben	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Abdominalschmerz	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Dyspepsie	3/108 (2,8)	3/53 (5,7)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Flatulenz	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Stuhlveränderung	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Stuhl hell	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Häufige Darmentleerungen	2/108 (1,9)	1/53 (1,9)
Hämorrhoiden	2/108 (1,9)	1/53 (1,9)
Abdominalhernie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Abdominale Raumforderung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Schmerzen Unterbauch	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Anale Inkontinenz	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Aszites	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Polyp an der Wangenschleimhaut	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Morbus Crohn	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Karies	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Magenpolypen	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Gastritis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Erosive Gastritis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Gastrointestinale Angiodysplasie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Dickdarmpolyp	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Lippenbläschen	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Loser Zahn	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Blutung Mund	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Rektalblutung	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Brechreiz	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Erkrankung der Zunge	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Zahnschmerzen	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Abdominale Beschwerden	0/108 (0,0)	2/53 (3,8)
Abdominaler Druckschmerz	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Stuhlverfärbung	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Gefäßektasie des Magenantrums	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Gesamte SOC	32/108 (29,6)	18/53 (34,0)
Pruritus	20/108 (18,5)	12/53 (22,6)
Alopezie	3/108 (2,8)	2/53 (3,8)
Hyperhidrosis	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Ausschlag	3/108 (2,8)	1/53 (1,9)
Hautläsion	3/108 (2,8)	1/53 (1,9)
Akne	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Dermatitis allergisch	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Kontaktdermatitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Nagelverfärbung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Nächtliche Schweißausbrüche	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Ausschlag mit Juckreiz	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Nävus araneus	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Lichen urticatus	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Urtikaria-Dermatitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Pemphigus	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Lichtempfindlichkeitsreaktion	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Urtikaria	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Xanthelasma	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Gesamte SOC	30/108 (27,8)	10/53 (18,9)
Anomale Gewichtszunahme	18/108 (16,7)	9/53 (17,0)
Anomaler Gewichtsverlust	4/108 (3,7)	0/53 (0,0)
Appetit vermindert	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Eisenmangel	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Vitamin D-Mangel	2/108 (1,9)	2/53 (3,8)
Nahrungsmittelunverträglichkeit	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Hyperlipidämie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Hypervolämie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Hypomagnesiämie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Hyponatriämie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Eingeschränkte Glukosetoleranz	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Gesamte SOC	28/108 (25,9)	17/53 (32,1)
Arthralgie	7/108 (6,5)	0/53 (0,0)
Rückenschmerzen	3/108 (2,8)	5/53 (9,4)
Muskelspasmen	3/108 (2,8)	3/53 (5,7)
Myalgie	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Schmerz in einer Extremität	3/108 (2,8)	3/53 (5,7)
Osteoarthritis	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Plantare Fasciitis	2/108 (1,9)	1/53 (1,9)
Sehnenerkrankung	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Arthritis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Chondropathie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Fibromyalgie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Muskuloskelettale Beschwerden	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Osteonekrose	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Osteoporose	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Rhabdomyolyse	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Sacroiliitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Sjögren Syndrom	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Kokzygodynie	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Gelenkschwellung	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Muskelermüdung	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Nackenschmerzen	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Rheumatoide Arthritis	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Wirbelsäulenschmerz	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Spinalstenose	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Kraniomandibuläres Syndrom	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Tendonitis	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Untersuchungen		
Gesamte SOC	25/108 (23,1)	7/53 (13,2)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	4/108 (3,7)	0/53 (0,0)
Gewicht erhöht	4/108 (3,7)	1/53 (1,9)
Bilirubin im Blut erhöht	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
C-reaktives Protein erhöht	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Gewicht erniedrigt	2/108 (1,9)	1/53 (1,9)
Leukozytenzahl erniedrigt	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Alaninaminotransferase erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Amylase erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Aspartataminotransferase erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Kreatinin im Blut erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Fibrinogen im Blut erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Blutdruck erhöht	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Blutharnstoff erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Candida-Test positiv	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Helicobacter-Test positiv	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Lipase erhöht	1/108 (0,9)	2/53 (3,8)
Leberfunktionstest erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Scan der Leber anomal	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Model for End Stage Liver Disease-Score anomal	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Model for End Stage Liver Disease-Score erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Nitrit im Urin nachweisbar	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Erythrozyten im Urin positiv	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Albumin/Creatinin Quotient im Urin erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Leukozyten im Urin positiv	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Cholesterin im Blut erhöht	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Natrium im Blut erhöht	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Herzgeräusch	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Thrombozytenzahl vermindert	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Ketonkörper im Urin nachweisbar	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	24/108 (22,2)	9/53 (17,0)
Ermüdung	10/108 (9,3)	5/53 (9,4)
Ödem peripher	4/108 (3,7)	2/53 (3,8)
Grippeähnliche Erkrankung	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Unwohlsein	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Fieber	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Asthenie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Kalzinose	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Vermehrte Energie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Leistungsfähigkeit erniedrigt	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Gefühl der Zerfahrenheit	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Periphere Schwellung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Schmerzen an der Punktionsstelle	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Unbehagen	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Lokalisiertes Ödem	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Schmerz	0/108 (0,0)	3/53 (5,7)
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	20/108 (18,5)	12/53 (22,6)
Kopfschmerzen	9/108 (8,3)	3/53 (5,7)
Schwindelgefühl	3/108 (2,8)	1/53 (1,9)
Ischialgie	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Anosmie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Aufmerksamkeitsstörungen	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Dysgeusie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Enzephalopathie	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Hyposmie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Erinnerungsvermögen eingeschränkt	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Migräne	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Neuralgie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Parkinsonismus	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Tremor	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Gehirnnebel	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Karpaltunnelsyndrom	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Störung durch unregelmäßigen Schlaf-Wach-Rhythmus	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Geistige Beeinträchtigungen	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Parästhesie	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Parosmie	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Synkope	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Spannungskopfschmerz	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Gesamte SOC	15/108 (13,9)	7/53 (13,2)
Sturz	5/108 (4,6)	1/53 (1,9)
Bänderzerrung	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Fraktur der Hüfte	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Handgelenksfraktur	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Knöchelfraktur	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Fraktur des Fußes	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Gelenksverletzung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Meniskusverletzung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Patellafraktur	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Radiusfraktur	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Skapulafraktur	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Hauteinriss	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Verbrennung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Arthropodenbiss	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Kontusion	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Schmerzen während eines Eingriffes	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Hautabschürfung	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Zahnfraktur	0/108 (0,0)	2/53 (3,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum		
Gesamte SOC	12/108 (11,1)	4/53 (7,5)
Schmerzen im Oropharynx	4/108 (3,7)	0/53 (0,0)
Husten	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Dyspnoe	2/108 (1,9)	2/53 (3,8)
Rhinorrhö	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Bronchospasmus	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Nasenverstopfung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Pleuraerguss	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Allergische Rhinitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Niesen	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Hustensyndrom der oberen Atemwege	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Dysphonie	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Epistaxis	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Hypertrophie der Nasenmuscheln	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Sinus Sekretstauung	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gesamte SOC	9/108 (8,3)	1/53 (1,9)
Akute Nierenschädigung	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Dysurie	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Pollakisurie	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Harndrang	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Proteinurie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Harninkontinenz	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Harnfluß vermindert	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Uringeruch anomal	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Nephrolithiasis	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gesamte SOC	7/108 (6,5)	2/53 (3,8)
Basalzellkarzinom	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Kolorektales Adenom	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Hämangiom	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Hämangiom der Leber	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Melanozytischer Nävus	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Seborrhoische Keratose	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Plattenepithelkarzinom	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Uterusleiomyom	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Papilläres Schilddrüsenkarzinom	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Gutartiger Tumor der Nebenschilddrüse	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamte SOC	7/108 (6,5)	4/53 (7,5)
Depression	4/108 (3,7)	1/53 (1,9)
Angst	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Verwirrtheitszustand	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Delirium	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Halluzination, Geruch	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Schlaflosigkeit	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Desorientiertheit	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Schlafstörung	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Gefäßerkrankungen		
Gesamte SOC	7/108 (6,5)	1/53 (1,9)
Hypertonie	4/108 (3,7)	1/53 (1,9)
Hitzewallung	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Systolische Hypertonie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamte SOC	6/108 (5,6)	3/53 (5,7)
Lymphadenopathie	3/108 (2,8)	1/53 (1,9)
Neutropenie	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Anämie	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Thrombozytopenie	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		
Gesamte SOC	6/108 (5,6)	2/53 (3,8)
Ohrpfropf	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Tinnitus	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Hörsturz	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Lagerungsvertigo	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Perforation des Trommelfells	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Vertigo	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Leber- und Gallenerkrankungen		
Gesamte SOC	6/108 (5,6)	1/53 (1,9)
Cholelithiasis	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Akute Cholezystitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Gallenblasenpolyp	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Leberatrophie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Leberversagen	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Hepatomegalie	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Augenerkrankungen		
Gesamte SOC	5/108 (4,6)	6/53 (11,3)
Trockenes Auge	2/108 (1,9)	1/53 (1,9)
Bindehautblutung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Diabetische Retinopathie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Sehen verschwommen	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Katarakt	0/108 (0,0)	2/53 (3,8)
Periorbitalödem	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Tränenverfärbung	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Xerophthalmia	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		
Gesamte SOC	4/108 (3,7)	0/53 (0,0)
Beckenbeschwerden	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Postmenopausale Blutung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Vaginale Blutung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Vulvovaginale Trockenheit	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Herzerkrankungen		
Gesamte SOC	3/108 (2,8)	3/53 (5,7)
Palpitationen	2/108 (1,9)	2/53 (3,8)
Vorhofflimmern	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Herzinsuffizienz	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Endokrine Erkrankungen		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Hypothyreose	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Raumforderung der Schilddrüse	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Erkrankungen des Immunsystems		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Arzneimittelüberempfindlichkeit	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Gesamte Doppelblindphase (patientenindividuell von bis zu 104 Wochen)		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	68/108 (63,0)	31/53 (58,5)
COVID-19	31/108 (28,7)	20/53 (37,7)
Harnwegsinfektion	12/108 (11,1)	10/53 (18,9)
Infektion der oberen Atemwege	7/108 (6,5)	2/53 (3,8)
Sinusitis	5/108 (4,6)	2/53 (3,8)
Gastroenteritis	4/108 (3,7)	1/53 (1,9)
Grippe	4/108 (3,7)	1/53 (1,9)
Nasopharyngitis	4/108 (3,7)	1/53 (1,9)
Bakteriurie	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Herpes zoster	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Pneumonie	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Akarodermatitis	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Akute Sinusitis	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Konjunktivitis	2/108 (1,9)	1/53 (1,9)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Wundinfektion	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Abszess an Gliedmaßen	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Appendizitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Biliärsepsis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Bronchitis	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Bronchitis viral	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Candida-Infektion	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Zystitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Divertikulitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Epididymitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Furunkel	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Gingivitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Hordeolum	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Infektiöse Glossitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Infektion der unteren Atemwege	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Infektion mit Metapneumovirus	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Onychomykose	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Orchitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Otitis media	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Pharyngitis bakteriell	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Virusinfektion der Atemwege	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Weichteilinfektion	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Staphylokokkeninfektion	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Tonsillitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Zahninfektion	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Vaginalinfektion	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Neuronitis vestibularis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Virusinfektion	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Virale Infektion der oberen Atemwege	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Vulvovaginale Candidose	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Vulvovaginale Pilzinfektion	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Zellulitis	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Gastrointestinale Virusinfektion	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Leistenabszess	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Herpesdermatitis	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Abszess an der Inzisionsstelle	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Oraler Herpes	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Pharyngitis	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Hautinfektion	0/108 (0,0)	2/53 (3,8)
Superinfektion	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	55/108 (50,9)	16/53 (30,2)
Diarrhö	12/108 (11,1)	5/53 (9,4)
Übelkeit	12/108 (11,1)	3/53 (5,7)
Erbrechen	12/108 (11,1)	1/53 (1,9)
Obstipation	9/108 (8,3)	1/53 (1,9)
Schmerzen Oberbauch	8/108 (7,4)	3/53 (5,7)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	7/108 (6,5)	1/53 (1,9)
Mundtrockenheit	5/108 (4,6)	1/53 (1,9)
Abdominalschmerz	4/108 (3,7)	0/53 (0,0)
Dyspepsie	4/108 (3,7)	3/53 (5,7)
Bauch aufgetrieben	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Flatulenz	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Stuhlveränderung	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Stuhl hell	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Häufige Darmentleerungen	2/108 (1,9)	1/53 (1,9)
Gastritis	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Hämorrhoiden	2/108 (1,9)	1/53 (1,9)
Abdominalhernie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Abdominale Raumforderung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Schmerzen Unterbauch	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Anale Inkontinenz	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Aszites	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Polyp an der Wangenschleimhaut	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Morbus Crohn	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Karies	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Stuhlverfärbung	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Magenpolypen	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Erosive Gastritis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Gastrointestinale Angiodysplasie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Dickdarmpolyp	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Lippenbläschen	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Loser Zahn	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Blutung Mund	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Rektalblutung	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Brechreiz	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Retroperitonealhämatom	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Erkrankung der Zunge	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Zahnschmerzen	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Abdominale Beschwerden	0/108 (0,0)	2/53 (3,8)
Abdominaler Druckschmerz	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Gefäßektasie des Magenantrums	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Varizen ösophageal	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Gesamte SOC	34/108 (31,5)	17/53 (32,1)
Arthralgie	9/108 (8,3)	2/53 (3,8)
Osteoporose	5/108 (4,6)	1/53 (1,9)
Rückenschmerzen	4/108 (3,7)	6/53 (11,3)
Muskelspasmen	3/108 (2,8)	3/53 (5,7)
Myalgie	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Osteoarthrose	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Schmerz in einer Extremität	3/108 (2,8)	3/53 (5,7)
Fibromyalgie	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Plantare Fasciitis	2/108 (1,9)	1/53 (1,9)
Sehnenerkrankung	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Tendonitis	2/108 (1,9)	1/53 (1,9)
Arthritis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Chondropathie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Muskuloskelettale Beschwerden	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Osteonekrose	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Rhabdomyolyse	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Rheumatoide Arthritis	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Sacroiliitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Sjögren Syndrom	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Kokzygodynie	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Gelenkschwellung	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Muskelermüdung	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Nackenschmerzen	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Wirbelsäulenschmerz	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Spinalstenose	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Kraniomandibuläres Syndrom	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Gesamte SOC	33/108 (30,6)	12/53 (22,6)
Anomale Gewichtszunahme	21/108 (19,4)	10/53 (18,9)
Anomaler Gewichtsverlust	5/108 (4,6)	0/53 (0,0)
Appetit vermindert	3/108 (2,8)	1/53 (1,9)
Eisenmangel	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Hypomagnesiämie	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Vitamin D-Mangel	2/108 (1,9)	2/53 (3,8)
Nahrungsmittelunverträglichkeit	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Hyperlipidämie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Hypervolämie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Hyponatriämie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Eingeschränkte Glukosetoleranz	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Hyperkalzämie	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Hypercholesterinämie	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Gesamte SOC	33/108 (30,6)	20/53 (37,7)
Pruritus	22/108 (20,4)	14/53 (26,4)
Alopezie	3/108 (2,8)	2/53 (3,8)
Hyperhidrosis	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Ausschlag	3/108 (2,8)	1/53 (1,9)
Hautläsion	3/108 (2,8)	2/53 (3,8)
Akne	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Dermatitis allergisch	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Kontaktdermatitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Nagelverfärbung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Nächtliche Schweißausbrüche	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Ausschlag mit Juckreiz	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Nävus araneus	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Lichen urticatus	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Urtikaria-Dermatitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Akne conglobata	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Pemphigus	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Lichtempfindlichkeitsreaktion	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Urtikaria	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Xanthelasma	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Untersuchungen		
Gesamte SOC	29/108 (26,9)	9/53 (17,0)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	4/108 (3,7)	0/53 (0,0)
Gewicht erhöht	4/108 (3,7)	1/53 (1,9)
Bilirubin im Blut erhöht	3/108 (2,8)	1/53 (1,9)
C-reaktives Protein erhöht	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Gewicht erniedrigt	2/108 (1,9)	1/53 (1,9)
Leukozytenzahl erniedrigt	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Alaninaminotransferase erhöht	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Amylase erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Aspartataminotransferase erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Kreatinin im Blut erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Fibrinogen im Blut erhöht	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Blutdruck erhöht	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Blutharnstoff erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Candida-Test positiv	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Elektrokardiogramm-PR verlängert	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Enterokokken-Test positiv	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Helicobacter-Test positiv	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Human-Metapneumovirus-Test positiv	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
International normalised ratio erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Lipase erhöht	1/108 (0,9)	2/53 (3,8)
Leberfunktionstest erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Scan der Leber anomal	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Model for End Stage Liver Disease-Score anomal	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Model for End Stage Liver Disease-Score erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Nitrit im Urin nachweisbar	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Erythrozyten im Urin positiv	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Albumin/Creatinin Quotient im Urin erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Leukozyten im Urin positiv	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Cholesterin im Blut erhöht	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Natrium im Blut erniedrigt	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Natrium im Blut erhöht	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Herzgeräusch	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Thrombozytenzahl vermindert	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Transaminasen erhöht	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Ketonkörper im Urin nachweisbar	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	26/108 (24,1)	13/53 (24,5)
Ermüdung	10/108 (9,3)	7/53 (13,2)
Grippeähnliche Erkrankung	4/108 (3,7)	1/53 (1,9)
Ödem peripher	4/108 (3,7)	2/53 (3,8)
Unwohlsein	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Fieber	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Asthenie	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Kalzinose	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Vermehrte Energie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Leistungsfähigkeit erniedrigt	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Gefühl der Zerfahrenheit	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Multiorgandysfunktionssyndrom	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Periphere Schwellung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Schmerzen an der Punktionsstelle	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Unbehagen	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Lokalisiertes Ödem	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Ödem	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Schmerz	0/108 (0,0)	4/53 (7,5)
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	24/108 (22,2)	15/53 (28,3)
Kopfschmerzen	9/108 (8,3)	6/53 (11,3)
Schwindelgefühl	4/108 (3,7)	1/53 (1,9)
Ischialgie	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Anosmie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Aufmerksamkeitsstörungen	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Dysgeusie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Enzephalopathie	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Hämorrhagischer Schlaganfall	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Hyposmie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Erinnerungsvermögen eingeschränkt	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Migräne	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Neuralgie	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Periphere Neuropathie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Parästhesie	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Parkinsonismus	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Tremor	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Gehirnnebel	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Karpaltunnelsyndrom	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Störung durch unregelmäßigen Schlaf-Wach-Rhythmus	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Geistige Beeinträchtigungen	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Parosmie	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Synkope	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Spannungskopfschmerz	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Gesamte SOC	21/108 (19,4)	9/53 (17,0)
Sturz	5/108 (4,6)	2/53 (3,8)
Bänderzerrung	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Fraktur der Hüfte	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Schmerzen während eines Eingriffes	2/108 (1,9)	1/53 (1,9)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Handgelenksfraktur	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Knöchelfraktur	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Fraktur des Fußes	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Gelenksverletzung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Meniskusverletzung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Multiple Frakturen	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Patellafraktur	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Beschwerden nach einem Eingriff	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Radiusfraktur	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Rippenfraktur	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Skapulafraktur	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Hauteinriss	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Fraktur des Brustbeins	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Verbrennung	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Zahnfraktur	1/108 (0,9)	2/53 (3,8)
Arthropodenbiss	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Kontusion	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Gelenksluxation	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Hautabschürfung	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum		
Gesamte SOC	14/108 (13,0)	6/53 (11,3)
Schmerzen im Oropharynx	4/108 (3,7)	0/53 (0,0)
Husten	3/108 (2,8)	2/53 (3,8)
Dyspnoe	2/108 (1,9)	2/53 (3,8)
Rhinorrhö	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Asthma	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Bronchospasmus	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Epistaxis	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Nasenverstopfung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Pleuraerguss	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Lungenembolie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Allergische Rhinitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Niesen	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Hustensyndrom der oberen Atemwege	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Dysphonie	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Hypertrophie der Nasenmuscheln	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Sinus Sekretstauung	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gesamte SOC	12/108 (11,1)	1/53 (1,9)
Akute Nierenschädigung	3/108 (2,8)	1/53 (1,9)
Dysurie	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Pollakisurie	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Uringeruch anomal	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Hämaturie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Leukozyturie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Harndrang	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Proteinurie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Harninkontinenz	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Harnfluß vermindert	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Nephrolithiasis	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamte SOC	8/108 (7,4)	3/53 (5,7)
Anämie	3/108 (2,8)	1/53 (1,9)
Lymphadenopathie	3/108 (2,8)	1/53 (1,9)
Neutropenie	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Thrombozytopenie	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Leber- und Gallenerkrankungen		
Gesamte SOC	8/108 (7,4)	1/53 (1,9)
Cholelithiasis	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Gallenkolik	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Akute Cholezystitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Gallenblasenpolyp	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Leberatrophie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Leberversagen	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Portale Hypertonie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Hepatomegalie	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Gefäßerkrankungen		
Gesamte SOC	8/108 (7,4)	3/53 (5,7)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Hypertonie	4/108 (3,7)	3/53 (5,7)
Hitzewallung	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Hämatom	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Systolische Hypertonie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gesamte SOC	7/108 (6,5)	3/53 (5,7)
Basalzellkarzinom	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Kolorektales Adenom	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Hämangiom	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Hämangiom der Leber	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Melanozytischer Nävus	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Seborrhoische Keratose	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Plattenepithelkarzinom	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Uterusleiomyom	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Invasives duktales Mammakarzinom	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Papilläres Schilddrüsenkarzinom	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Gutartiger Tumor der Nebenschilddrüse	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamte SOC	7/108 (6,5)	6/53 (11,3)
Depression	4/108 (3,7)	2/53 (3,8)
Angst	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Verwirrtheitszustand	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Delirium	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Halluzination, Geruch	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Schlaflosigkeit	1/108 (0,9)	2/53 (3,8)
Desorientiertheit	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Schlafstörung	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		
Gesamte SOC	6/108 (5,6)	2/53 (3,8)
Ohrpfropf	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Tinnitus	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Hörsturz	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Lagerungsvertigo	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Perforation des Trommelfells	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Vertigo	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Herzerkrankungen		
Gesamte SOC	5/108 (4,6)	3/53 (5,7)
Palpitationen	3/108 (2,8)	2/53 (3,8)
Vorhofflimmern	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Herzstillstand	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Herzinsuffizienz	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Pulslose elektrische Aktivität	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Augenerkrankungen		
Gesamte SOC	5/108 (4,6)	6/53 (11,3)
Trockenes Auge	2/108 (1,9)	1/53 (1,9)
Bindehautblutung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Diabetische Retinopathie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Sehen verschwommen	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Katarakt	0/108 (0,0)	2/53 (3,8)
Periorbitalödem	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Tränenverfärbung	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Xerophthalmia	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		
Gesamte SOC	4/108 (3,7)	1/53 (1,9)
Beckenbeschwerden	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Postmenopausale Blutung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Vaginale Blutung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Vulvovaginale Trockenheit	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Kalkablagerung in der Brust	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Thalassämie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Endokrine Erkrankungen		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Hypothyreose	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Raumforderung der Schilddrüse	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Erkrankungen des Immunsystems		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Arzneimittelüberempfindlichkeit	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)

Tabelle 4-84 (Anhang): Ergebnisse zu Milde unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Gemeinsame Doppelblindphase bis zu Woche 52		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	42/108 (38,9)	22/53 (41,5)
COVID-19	18/108 (16,7)	13/53 (24,5)
Infektion der oberen Atemwege	6/108 (5,6)	1/53 (1,9)
Harnwegsinfektion	6/108 (5,6)	7/53 (13,2)
Grippe	4/108 (3,7)	0/53 (0,0)
Bakteriurie	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Gastroenteritis	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Herpes zoster	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Nasopharyngitis	2/108 (1,9)	1/53 (1,9)
Sinusitis	2/108 (1,9)	1/53 (1,9)
Akute Sinusitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Bronchitis viral	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Candida-Infektion	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Furunkel	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Gingivitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Infektiöse Glossitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Infektion mit Metapneumovirus	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Pharyngitis bakteriell	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Virusinfektion der Atemwege	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Virusinfektion	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Virale Infektion der oberen Atemwege	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Vulvovaginale Pilzinfektion	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Bronchitis	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Zellulitis	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Leistenabszess	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Herpesdermatitis	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Hautinfektion	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Superinfektion	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	41/108 (38,0)	14/53 (26,4)
Diarrhö	9/108 (8,3)	5/53 (9,4)
Erbrechen	9/108 (8,3)	1/53 (1,9)
Schmerzen Oberbauch	8/108 (7,4)	2/53 (3,8)
Übelkeit	8/108 (7,4)	1/53 (1,9)
Mundtrockenheit	5/108 (4,6)	1/53 (1,9)
Obstipation	4/108 (3,7)	1/53 (1,9)
Bauch aufgetrieben	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Abdominalschmerz	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Dyspepsie	3/108 (2,8)	3/53 (5,7)
Flatulenz	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	3/108 (2,8)	1/53 (1,9)
Stuhlveränderung	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Stuhl hell	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Häufige Darmentleerungen	2/108 (1,9)	1/53 (1,9)
Hämorrhoiden	2/108 (1,9)	1/53 (1,9)
Abdominale Raumforderung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Schmerzen Unterbauch	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Aszites	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Polyp an der Wangenschleimhaut	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Magenpolypen	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Gastritis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Gastrointestinale Angiodysplasie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Dickdarmpolyp	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Lippenbläschen	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Looser Zahn	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Rektalblutung	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Brechreiz	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Zahnschmerzen	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Abdominale Beschwerden	0/108 (0,0)	2/53 (3,8)

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Abdominaler Druckschmerz	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Gesamte SOC	26/108 (24,1)	8/53 (15,1)
Anomale Gewichtszunahme	16/108 (14,8)	8/53 (15,1)
Anomaler Gewichtsverlust	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Appetit vermindert	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Eisenmangel	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Nahrungsmittelnunverträglichkeit	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Hyperlipidämie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Hyponatriämie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Vitamin D-Mangel	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Eingeschränkte Glukosetoleranz	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Gesamte SOC	22/108 (20,4)	10/53 (18,9)
Arthralgie	6/108 (5,6)	0/53 (0,0)
Muskelspasmen	3/108 (2,8)	3/53 (5,7)
Schmerz in einer Extremität	3/108 (2,8)	3/53 (5,7)
Myalgie	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Osteoarthritis	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Sehnenerkrankung	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Arthritis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Rückenschmerzen	1/108 (0,9)	3/53 (5,7)
Muskuloskeletale Beschwerden	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Osteoporose	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Plantare Fasciitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Sacroiliitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Sjögren Syndrom	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Kokzygodynie	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Gelenkschwellung	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Kraniomandibuläres Syndrom	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Tendonitis	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Gesamte SOC	21/108 (19,4)	13/53 (24,5)
Pruritus	9/108 (8,3)	7/53 (13,2)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Alopezie	3/108 (2,8)	2/53 (3,8)
Hyperhidrosis	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Ausschlag	3/108 (2,8)	1/53 (1,9)
Hautläsion	3/108 (2,8)	1/53 (1,9)
Akne	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Dermatitis allergisch	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Nagelverfärbung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Nächtliche Schweißausbrüche	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Ausschlag mit Juckreiz	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Nävus araneus	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Lichtempfindlichkeitsreaktion	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Urtikaria	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Xanthelasma	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Untersuchungen		
Gesamte SOC	19/108 (17,6)	7/53 (13,2)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Gewicht erhöht	3/108 (2,8)	1/53 (1,9)
Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Leukozytenzahl erniedrigt	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Amylase erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Kreatinin im Blut erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Fibrinogen im Blut erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Blutdruck erhöht	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Blutharnstoff erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
C-reaktives Protein erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Helicobacter-Test positiv	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Lipase erhöht	1/108 (0,9)	2/53 (3,8)
Leberfunktionstest erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Scan der Leber anomal	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Model for End Stage Liver Disease-Score anomal	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Model for End Stage Liver Disease-Score erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Nitrit im Urin nachweisbar	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Erythrozyten im Urin positiv	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Albumin/Creatinin Quotient im Urin erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Gewicht erniedrigt	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Leukozyten im Urin positiv	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Cholesterin im Blut erhöht	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Natrium im Blut erhöht	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Herzgeräusch	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Thrombozytenzahl vermindert	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Ketonkörper im Urin nachweisbar	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	16/108 (14,8)	8/53 (15,1)
Ermüdung	5/108 (4,6)	3/53 (5,7)
Ödem peripher	4/108 (3,7)	2/53 (3,8)
Grippeähnliche Erkrankung	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Unwohlsein	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Asthenie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Vermehrte Energie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Leistungsfähigkeit erniedrigt	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Periphere Schwellung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Fieber	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Unbehagen	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Lokalisiertes Ödem	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Schmerz	0/108 (0,0)	2/53 (3,8)
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	13/108 (12,0)	9/53 (17,0)
Kopfschmerzen	4/108 (3,7)	3/53 (5,7)
Schwindelgefühl	3/108 (2,8)	1/53 (1,9)
Aufmerksamkeitsstörungen	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Dysgeusie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Hyposmie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Erinnerungsvermögen eingeschränkt	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Neuralgie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Parkinsonismus	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Ischialgie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Störung durch unregelmäßigen Schlaf-Wach-Rhythmus	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Geistige Beeinträchtigungen	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Parästhesie	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Parosmie	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Spannungskopfschmerz	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	9/108 (8,3)	4/53 (7,5)
Schmerzen im Oropharynx	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Husten	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Dyspnoe	2/108 (1,9)	2/53 (3,8)
Rhinorrhö	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Nasenverstopfung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Allergische Rhinitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Niesen	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Dysphonie	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Epistaxis	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Hypertrophie der Nasenmuscheln	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Sinus Sekretstauung	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gesamte SOC	7/108 (6,5)	0/53 (0,0)
Dysurie	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Pollakisurie	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Harndrang	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Proteinurie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Harninkontinenz	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Harnfluß vermindert	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Uringeruch anomal	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Gesamte SOC	6/108 (5,6)	4/53 (7,5)
Knöchelfraktur	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Sturz	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Meniskusverletzung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Patellafraktur	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Hauteinriss	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Verbrennung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Arthropodenbiss	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Kontusion	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Zahnfraktur	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gesamte SOC	6/108 (5,6)	1/53 (1,9)
Kolorektales Adenom	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Hämangiom	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Hämangiom der Leber	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Seborrhoische Keratose	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Plattenepithelkarzinom	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Uterusleiomyom	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Gutartiger Tumor der Nebenschilddrüse	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamte SOC	5/108 (4,6)	2/53 (3,8)
Lymphadenopathie	3/108 (2,8)	1/53 (1,9)
Neutropenie	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Thrombozytopenie	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		
Gesamte SOC	5/108 (4,6)	2/53 (3,8)
Ohrpfropf	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Tinnitus	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Lagerungsvertigo	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Perforation des Trommelfells	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Vertigo	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Gefäßerkrankungen		
Gesamte SOC	5/108 (4,6)	1/53 (1,9)
Hypertonie	3/108 (2,8)	1/53 (1,9)
Hitzewallung	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Augenerkrankungen		
Gesamte SOC	4/108 (3,7)	3/53 (5,7)
Trockenes Auge	2/108 (1,9)	1/53 (1,9)
Bindehautblutung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Sehen verschwommen	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Katarakt	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Xerophthalmia	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		
Gesamte SOC	4/108 (3,7)	0/53 (0,0)
Beckenbeschwerden	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Postmenopausale Blutung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Vaginale Blutung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Vulvovaginale Trockenheit	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen		
Gesamte SOC	3/108 (2,8)	1/53 (1,9)
Cholelithiasis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Gallenblasenpolyp	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Leberatrophie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Hepatomegalie	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamte SOC	3/108 (2,8)	3/53 (5,7)
Depression	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Halluzination, Geruch	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Schlaflosigkeit	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Desorientiertheit	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Schlafstörung	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Herzerkrankungen		
Gesamte SOC	2/108 (1,9)	2/53 (3,8)
Palpitationen	2/108 (1,9)	2/53 (3,8)
Endokrine Erkrankungen		
Gesamte SOC	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Raumforderung der Schilddrüse	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Gesamte Doppelblindphase (patientenindividuell von bis zu 104 Wochen)		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	52/108 (48,1)	26/53 (49,1)
COVID-19	23/108 (21,3)	15/53 (28,3)
Infektion der oberen Atemwege	6/108 (5,6)	1/53 (1,9)
Harnwegsinfektion	6/108 (5,6)	9/53 (17,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Gastroenteritis	4/108 (3,7)	0/53 (0,0)
Grippe	4/108 (3,7)	1/53 (1,9)
Nasopharyngitis	4/108 (3,7)	1/53 (1,9)
Bakteriurie	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Sinusitis	3/108 (2,8)	1/53 (1,9)
Herpes zoster	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Akute Sinusitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Bronchitis viral	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Candida-Infektion	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Konjunktivitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Zystitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Furunkel	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Gingivitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Infektiöse Glossitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Infektion der unteren Atemwege	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Infektion mit Metapneumovirus	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Pharyngitis bakteriell	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Pneumonie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Virusinfektion der Atemwege	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Virusinfektion	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Virale Infektion der oberen Atemwege	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Vulvovaginale Pilzinfektion	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Bronchitis	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Zellulitis	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Leistenabszess	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Herpesdermatitis	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Hautinfektion	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Superinfektion	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	43/108 (39,8)	15/53 (28,3)
Erbrechen	11/108 (10,2)	1/53 (1,9)
Diarrhö	10/108 (9,3)	5/53 (9,4)
Schmerzen Oberbauch	8/108 (7,4)	2/53 (3,8)
Übelkeit	8/108 (7,4)	2/53 (3,8)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Obstipation	5/108 (4,6)	1/53 (1,9)
Mundtrockenheit	5/108 (4,6)	1/53 (1,9)
Bauch aufgetrieben	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Abdominalschmerz	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Dyspepsie	3/108 (2,8)	3/53 (5,7)
Flatulenz	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	3/108 (2,8)	1/53 (1,9)
Stuhlveränderung	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Stuhl hell	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Häufige Darmentleerungen	2/108 (1,9)	1/53 (1,9)
Gastritis	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Hämorrhoiden	2/108 (1,9)	1/53 (1,9)
Abdominale Raumforderung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Schmerzen Unterbauch	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Aszites	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Polyp an der Wangenschleimhaut	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Stuhlverfärbung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Magenpolypen	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Gastrointestinale Angiodysplasie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Dickdarmpolyp	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Lippenbläschen	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Loser Zahn	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Rektalblutung	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Brechreiz	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Zahnschmerzen	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Abdominale Beschwerden	0/108 (0,0)	2/53 (3,8)
Abdominaler Druckschmerz	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Varizen ösophageal	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Gesamte SOC	28/108 (25,9)	11/53 (20,8)
Anomale Gewichtszunahme	18/108 (16,7)	9/53 (17,0)
Anomaler Gewichtsverlust	4/108 (3,7)	0/53 (0,0)
Appetit vermindert	3/108 (2,8)	1/53 (1,9)
Eisenmangel	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Nahrungsmittelunverträglichkeit	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Hyperlipidämie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Hyponatriämie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Vitamin D-Mangel	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Eingeschränkte Glukosetoleranz	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Hyperkalzämie	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Gesamte SOC	25/108 (23,1)	11/53 (20,8)
Arthralgie	6/108 (5,6)	2/53 (3,8)
Muskelspasmen	3/108 (2,8)	3/53 (5,7)
Osteoporose	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Schmerz in einer Extremität	3/108 (2,8)	3/53 (5,7)
Myalgie	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Osteoarthrose	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Sehnenerkrankung	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Arthritis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Rückenschmerzen	1/108 (0,9)	4/53 (7,5)
Muskuloskelettale Beschwerden	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Plantare Fasciitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Sacroiliitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Sjögren Syndrom	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Tendonitis	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Kokzygodynie	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Gelenkschwellung	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Kraniomandibuläres Syndrom	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Gesamte SOC	22/108 (20,4)	14/53 (26,4)
Pruritus	10/108 (9,3)	7/53 (13,2)
Alopezie	3/108 (2,8)	2/53 (3,8)
Hyperhidrosis	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Ausschlag	3/108 (2,8)	1/53 (1,9)
Hautläsion	3/108 (2,8)	2/53 (3,8)
Akne	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Dermatitis allergisch	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Nagelverfärbung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Nächtliche Schweißausbrüche	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Ausschlag mit Juckreiz	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Nävus araneus	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Akne conglobata	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Lichtempfindlichkeitsreaktion	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Urtikaria	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Xanthelasma	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Untersuchungen		
Gesamte SOC	21/108 (19,4)	9/53 (17,0)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Gewicht erhöht	3/108 (2,8)	1/53 (1,9)
Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Leukozytenzahl erniedrigt	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Amylase erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Bilirubin im Blut erhöht	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Kreatinin im Blut erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Fibrinogen im Blut erhöht	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Blutdruck erhöht	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Blutharnstoff erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
C-reaktives Protein erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Elektrokardiogramm-PR verlängert	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Helicobacter-Test positiv	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
International normalised ratio erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Lipase erhöht	1/108 (0,9)	2/53 (3,8)
Leberfunktionstest erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Scan der Leber anomal	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Model for End Stage Liver Disease-Score anomal	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Model for End Stage Liver Disease-Score erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Nitrit im Urin nachweisbar	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Erythrozyten im Urin positiv	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Albumin/Creatinin Quotient im Urin erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Gewicht erniedrigt	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Leukozyten im Urin positiv	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Alaninaminotransferase erhöht	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Cholesterin im Blut erhöht	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Natrium im Blut erniedrigt	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Natrium im Blut erhöht	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Herzgeräusch	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Thrombozytenzahl vermindert	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Ketonkörper im Urin nachweisbar	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	17/108 (15,7)	9/53 (17,0)
Ermüdung	5/108 (4,6)	4/53 (7,5)
Ödem peripher	4/108 (3,7)	2/53 (3,8)
Grippeähnliche Erkrankung	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Unwohlsein	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Asthenie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Vermehrte Energie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Leistungsfähigkeit erniedrigt	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Periphere Schwellung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Fieber	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Unbehagen	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Lokalisiertes Ödem	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Ödem	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Schmerz	0/108 (0,0)	3/53 (5,7)
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	16/108 (14,8)	12/53 (22,6)
Schwindelgefühl	4/108 (3,7)	1/53 (1,9)
Kopfschmerzen	4/108 (3,7)	6/53 (11,3)
Aufmerksamkeitsstörungen	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Dysgeusie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Hyposmie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Erinnerungsvermögen eingeschränkt	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Neuralgie	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Periphere Neuropathie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Parästhesie	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Parkinsonismus	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Ischialgie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Störung durch unregelmäßigen Schlaf-Wach-Rhythmus	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Geistige Beeinträchtigungen	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Parosmie	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Spannungskopfschmerz	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	10/108 (9,3)	6/53 (11,3)
Husten	3/108 (2,8)	2/53 (3,8)
Schmerzen im Oropharynx	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Dyspnoe	2/108 (1,9)	2/53 (3,8)
Rhinorrhö	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Epistaxis	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Nasenverstopfung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Allergische Rhinitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Niesen	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Dysphonie	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Hypertrophie der Nasenmuscheln	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Sinus Sekretstauung	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Gesamte SOC	9/108 (8,3)	5/53 (9,4)
Knöchelfraktur	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Sturz	1/108 (0,9)	2/53 (3,8)
Meniskusverletzung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Patellafraktur	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Beschwerden nach einem Eingriff	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Schmerzen während eines Eingriffes	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Hauteinriss	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Verbrennung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Zahnfraktur	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Arthropodenbiss	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Kontusion	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gesamte SOC	9/108 (8,3)	0/53 (0,0)
Dysurie	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Pollakisurie	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Uringeruch anomal	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Hämaturie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Leukozyturie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Harndrang	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Proteinurie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Harninkontinenz	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Harnfluß vermindert	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gesamte SOC	6/108 (5,6)	1/53 (1,9)
Kolorektales Adenom	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Hämangiom	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Hämangiom der Leber	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Seborrhoische Keratose	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Plattenepithelkarzinom	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Uterusleiomyom	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Gutartiger Tumor der Nebenschilddrüse	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamte SOC	5/108 (4,6)	2/53 (3,8)
Lymphadenopathie	3/108 (2,8)	1/53 (1,9)
Neutropenie	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Thrombozytopenie	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		
Gesamte SOC	5/108 (4,6)	2/53 (3,8)
Ohrpfropf	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Tinnitus	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Lagerungsvertigo	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Perforation des Trommelfells	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Vertigo	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Leber- und Gallenerkrankungen		
Gesamte SOC	5/108 (4,6)	1/53 (1,9)

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Gallenkolik	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Cholelithiasis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Gallenblasenpolyp	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Leberatrophie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Portale Hypertonie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Hepatomegalie	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Gefäßerkrankungen		
Gesamte SOC	5/108 (4,6)	1/53 (1,9)
Hypertonie	3/108 (2,8)	1/53 (1,9)
Hitzewallung	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Augenerkrankungen		
Gesamte SOC	4/108 (3,7)	3/53 (5,7)
Trockenes Auge	2/108 (1,9)	1/53 (1,9)
Bindehautblutung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Sehen verschwommen	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Katarakt	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Xerophthalmia	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		
Gesamte SOC	4/108 (3,7)	1/53 (1,9)
Beckenbeschwerden	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Postmenopausale Blutung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Vaginale Blutung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Vulvovaginale Trockenheit	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Kalkablagerung in der Brust	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Herzerkrankungen		
Gesamte SOC	3/108 (2,8)	2/53 (3,8)
Palpitationen	3/108 (2,8)	2/53 (3,8)
Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamte SOC	3/108 (2,8)	4/53 (7,5)
Depression	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Halluzination, Geruch	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Schlaflosigkeit	1/108 (0,9)	2/53 (3,8)
Desorientiertheit	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Schlafstörung	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Thalassämie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Endokrine Erkrankungen		
Gesamte SOC	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Raumforderung der Schilddrüse	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)

Tabelle 4-85 (Anhang): Ergebnisse zu Moderate unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Gemeinsame Doppelblindphase bis zu Woche 52		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	25/108 (23,1)	5/53 (9,4)
COVID-19	7/108 (6,5)	4/53 (7,5)
Harnwegsinfektion	4/108 (3,7)	0/53 (0,0)
Wundinfektion	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Abszess an Gliedmaßen	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Akarodermatitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Bronchitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Konjunktivitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Divertikulitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Epididymitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Gastroenteritis	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Herpes zoster	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Hordeolum	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Onychomykose	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Orchitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Otitis media	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Pharyngitis bakteriell	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Pneumonie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Weichteilinfektion	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Staphylokokkeninfektion	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Zahninfektion	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Infektion der oberen Atemwege	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Vaginalinfektion	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Neuritis vestibularis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Vulvovaginale Candidose	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Pharyngitis	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	19/108 (17,6)	3/53 (5,7)
Obstipation	4/108 (3,7)	0/53 (0,0)
Übelkeit	4/108 (3,7)	1/53 (1,9)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Schmerzen Oberbauch	2/108 (1,9)	1/53 (1,9)
Erbrechen	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Bauch aufgetrieben	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Anale Inkontinenz	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Aszites	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Morbus Crohn	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Karies	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Diarrhö	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Stuhl hell	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Erosive Gastritis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Blutung Mund	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Erkrankung der Zunge	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Stuhlverfärbung	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Gesamte SOC	15/108 (13,9)	6/53 (11,3)
Pruritus	12/108 (11,1)	5/53 (9,4)
Kontaktdermatitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Lichen urticatus	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Urtikaria-Dermatitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Pemphigus	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Gesamte SOC	11/108 (10,2)	3/53 (5,7)
Sturz	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Bänderzerrung	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Handgelenksfraktur	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Fraktur des Fußes	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Fraktur der Hüfte	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Gelenksverletzung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Radiusfraktur	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Skapulafraktur	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Schmerzen während eines Eingriffes	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Hautabschürfung	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Zahnfraktur	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Gesamte SOC	11/108 (10,2)	9/53 (17,0)
Arthralgie	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Rückenschmerzen	3/108 (2,8)	2/53 (3,8)
Chondropathie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Fibromyalgie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Myalgie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Plantare Fasciitis	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Muskelermüdung	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Nackenschmerzen	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Osteoporose	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Rheumatoide Arthritis	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Wirbelsäulenschmerz	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Spinalstenose	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Tendonitis	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	9/108 (8,3)	2/53 (3,8)
Ermüdung	5/108 (4,6)	2/53 (3,8)
Kalzinose	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Gefühl der Zerfahrenheit	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Grippeähnliche Erkrankung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Schmerzen an der Punktionsstelle	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Fieber	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Schmerz	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	9/108 (8,3)	4/53 (7,5)
Kopfschmerzen	5/108 (4,6)	0/53 (0,0)
Anosmie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Enzephalopathie	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Migräne	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Ischialgie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Tremor	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Gehirnnebel	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Karpaltunnelsyndrom	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Synkope	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Untersuchungen		
Gesamte SOC	7/108 (6,5)	0/53 (0,0)
Bilirubin im Blut erhöht	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Alaninaminotransferase erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Amylase erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Aspartataminotransferase erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Candida-Test positiv	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
C-reaktives Protein erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Gewicht erniedrigt	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Gesamte SOC	6/108 (5,6)	2/53 (3,8)
Anomale Gewichtszunahme	2/108 (1,9)	1/53 (1,9)
Anomaler Gewichtsverlust	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Nahrungsmittelunverträglichkeit	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Hypomagnesiämie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Eisenmangel	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Vitamin D-Mangel	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamte SOC	5/108 (4,6)	1/53 (1,9)
Depression	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Angst	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Verwirrtheitszustand	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Delirium	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen		
Gesamte SOC	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Cholelithiasis	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Leberversagen	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Bronchospasmus	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Schmerzen im Oropharynx	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Pleuraerguss	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Hustensyndrom der oberen Atemwege	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Gefäßerkrankungen		
Gesamte SOC	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Hypertonie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Systolische Hypertonie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Herzerkrankungen		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Vorhofflimmern	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Endokrine Erkrankungen		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Hypothyreose	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Augenerkrankungen		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	2/53 (3,8)
Diabetische Retinopathie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Periorbitalödem	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Tränenverfärbung	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Erkrankungen des Immunsystems		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Arzneimittelüberempfindlichkeit	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Basalzellkarzinom	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Melanozytischer Nävus	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Akute Nierenschädigung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Nephrolithiasis	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamte SOC	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Anämie	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Gesamte Doppelblindphase (patientenindividuell von bis zu 104 Wochen)		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	27/108 (25,0)	7/53 (13,2)
COVID-19	8/108 (7,4)	5/53 (9,4)
Harnwegsinfektion	6/108 (5,6)	0/53 (0,0)
Akarodermatitis	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Sinusitis	2/108 (1,9)	1/53 (1,9)
Wundinfektion	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Abszess an Gliedmaßen	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Akute Sinusitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Bronchitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Konjunktivitis	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Divertikulitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Epididymitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Gastroenteritis	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Herpes zoster	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Hordeolum	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Onychomykose	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Orchitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Otitis media	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Pharyngitis bakteriell	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Pneumonie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Weichteilinfektion	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Staphylokokkeninfektion	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Tonsillitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Zahninfektion	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Infektion der oberen Atemwege	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Vaginalinfektion	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Neuritis vestibularis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Vulvovaginale Candidose	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Abszess an der Inzisionsstelle	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Oraler Herpes	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Pharyngitis	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Hautinfektion	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	22/108 (20,4)	3/53 (5,7)
Obstipation	4/108 (3,7)	0/53 (0,0)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	4/108 (3,7)	0/53 (0,0)
Übelkeit	4/108 (3,7)	1/53 (1,9)
Schmerzen Oberbauch	2/108 (1,9)	1/53 (1,9)
Diarrhö	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Erbrechen	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Bauch aufgetrieben	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Abdominalschmerz	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Anale Inkontinenz	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Aszites	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Morbus Crohn	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Karies	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Dyspepsie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Stuhl hell	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Erosive Gastritis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Blutung Mund	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Erkrankung der Zunge	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Stuhlverfärbung	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Gesamte SOC	17/108 (15,7)	9/53 (17,0)
Arthralgie	5/108 (4,6)	0/53 (0,0)
Rückenschmerzen	4/108 (3,7)	2/53 (3,8)
Fibromyalgie	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Osteoporose	2/108 (1,9)	1/53 (1,9)
Chondropathie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Myalgie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Osteoarthrose	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Plantare Fasciitis	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Rheumatoide Arthritis	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Tendonitis	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Muskelermüdung	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Nackenschmerzen	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Wirbelsäulenschmerz	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Spinalstenose	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Gesamte SOC	16/108 (14,8)	8/53 (15,1)
Pruritus	13/108 (12,0)	7/53 (13,2)
Kontaktdermatitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Lichen urticatus	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Urtikaria-Dermatitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Pemphigus	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Gesamte SOC	13/108 (12,0)	5/53 (9,4)
Sturz	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Bänderzerrung	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Handgelenksfraktur	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Fraktur des Fußes	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Fraktur der Hüfte	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Gelenksverletzung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Schmerzen während eines Eingriffes	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Radiusfraktur	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Rippenfraktur	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Skapulafraktur	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Fraktur des Brustbeins	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Gelenksluxation	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Hautabschürfung	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Verbrennung	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Zahnfraktur	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	9/108 (8,3)	5/53 (9,4)
Ermüdung	5/108 (4,6)	3/53 (5,7)
Kalzinose	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Gefühl der Zerfahrenheit	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Grippeähnliche Erkrankung	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Schmerzen an der Punktionsstelle	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Fieber	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Asthenie	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Schmerz	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Untersuchungen		
Gesamte SOC	9/108 (8,3)	2/53 (3,8)
Bilirubin im Blut erhöht	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Alaninaminotransferase erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Amylase erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Aspartataminotransferase erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Candida-Test positiv	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
C-reaktives Protein erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Enterokokken-Test positiv	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Human-Metapneumovirus-Test positiv	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Gewicht erniedrigt	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Cholesterin im Blut erhöht	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Transaminasen erhöht	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	9/108 (8,3)	4/53 (7,5)
Kopfschmerzen	5/108 (4,6)	0/53 (0,0)
Anosmie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Enzephalopathie	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Migräne	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Ischialgie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Tremor	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Gehirnnebel	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Karpaltunnelsyndrom	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Synkope	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Gesamte SOC	8/108 (7,4)	3/53 (5,7)
Anomale Gewichtszunahme	3/108 (2,8)	1/53 (1,9)
Hypomagnesiämie	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Anomaler Gewichtsverlust	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Nahrungsmittelunverträglichkeit	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Eisenmangel	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Vitamin D-Mangel	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Hypercholesterinämie	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamte SOC	5/108 (4,6)	2/53 (3,8)
Depression	3/108 (2,8)	1/53 (1,9)
Angst	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Verwirrtheitszustand	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Delirium	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen		
Gesamte SOC	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Cholelithiasis	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Leberversagen	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Bronchospasmus	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Schmerzen im Oropharynx	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Pleuraerguss	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Hustensyndrom der oberen Atemwege	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Gefäßerkrankungen		
Gesamte SOC	3/108 (2,8)	2/53 (3,8)
Hämatom	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Hypertonie	1/108 (0,9)	2/53 (3,8)
Systolische Hypertonie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamte SOC	2/108 (1,9)	1/53 (1,9)
Anämie	2/108 (1,9)	1/53 (1,9)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Herzerkrankungen		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Vorhofflimmern	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Endokrine Erkrankungen		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Hypothyreose	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Augenerkrankungen		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	2/53 (3,8)
Diabetische Retinopathie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Periorbitalödem	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Tränenverfärbung	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Erkrankungen des Immunsystems		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Arzneimittelüberempfindlichkeit	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Basalzellkarzinom	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Melanozytischer Nävus	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Invasives duktales Mammakarzinom	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Akute Nierenschädigung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Nephrolithiasis	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)

Tabelle 4-86 (Anhang): Ergebnisse zu Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Gemeinsame Doppelblindphase bis zu Woche 52		
Untersuchungen		
Gesamte SOC	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Bilirubin im Blut erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Lipase erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Gewicht erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	2/108 (1,9)	1/53 (1,9)
Abdominalhernie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Aszites	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Gefäßektasie des Magenantrums	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	2/108 (1,9)	1/53 (1,9)
Appendizitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Biliärsepsis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Gastrointestinale Virusinfektion	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Gesamte SOC	2/108 (1,9)	1/53 (1,9)
Osteonekrose	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Rhabdomyolyse	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Tendonitis	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Anämie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Herzerkrankungen		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Herzinsuffizienz	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Hörsturz	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Ödem peripher	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Ermüdung	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Leber- und Gallenerkrankungen		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Akute Cholezystitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Sturz	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Fraktur der Hüfte	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Hypervolämie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Akute Nierenschädigung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Augenerkrankungen		
Gesamte SOC	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Katarakt	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gesamte SOC	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Papilläres Schilddrüsenkarzinom	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Gesamte Doppelblindphase (patientenindividuell von bis zu 104 Wochen)		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	3/108 (2,8)	2/53 (3,8)
Appendizitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Biliärsepsis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Pneumonie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Gastrointestinale Virusinfektion	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Harnwegsinfektion	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Untersuchungen		
Gesamte SOC	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Bilirubin im Blut erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Lipase erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Gewicht erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamte SOC	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Anämie	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Herzerkrankungen		
Gesamte SOC	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Herzstillstand	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Herzinsuffizienz	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Pulslose elektrische Aktivität	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	2/108 (1,9)	1/53 (1,9)
Abdominalhernie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Aszites	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Retroperitonealhämatom	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Gefäßektasie des Magenantrums	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	2/108 (1,9)	1/53 (1,9)
Multiorgandysfunktionssyndrom	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Ödem peripher	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Ermüdung	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Gesamte SOC	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Sturz	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Fraktur der Hüfte	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Multiple Frakturen	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Gesamte SOC	2/108 (1,9)	1/53 (1,9)
Osteonekrose	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Rhabdomyolyse	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Tendonitis	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gesamte SOC	2/108 (1,9)	1/53 (1,9)
Akute Nierenschädigung	2/108 (1,9)	1/53 (1,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Asthma	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Lungenembolie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Hörsturz	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Akute Cholezystitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Hypervolämie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Hämorrhagischer Schlaganfall	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Augenerkrankungen		
Gesamte SOC	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Katarakt	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gesamte SOC	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Papilläres Schilddrüsenkarzinom	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)

Tabelle 4-87 (Anhang): Ergebnisse zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Gemeinsame Doppelblindphase bis zu Woche 52		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Abdominalhernie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Aszites	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Morbus Crohn	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	2/108 (1,9)	1/53 (1,9)
Appendizitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Biliärsepsis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
COVID-19	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Gesamte SOC	2/108 (1,9)	1/53 (1,9)
Fraktur der Hüfte	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Schmerzen während eines Eingriffes	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Gesamte SOC	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Osteonekrose	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Rhabdomyolyse	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gesamte SOC	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Akute Nierenschädigung	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Herzkrankungen		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Herzinsuffizienz	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Hörsturz	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Ödem peripher	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Schmerz	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Leber- und Gallenerkrankungen		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Akute Cholezystitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Untersuchungen		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Bilirubin im Blut erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Hypervolämie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	1/53 (1,9)
Parkinsonismus	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Tremor	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Synkope	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Augenerkrankungen		
Gesamte SOC	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Katarakt	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gesamte SOC	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Papilläres Schilddrüsenkarzinom	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamte SOC	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Angst	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Gesamte Doppelblindphase (patientenindividuell von bis zu 104 Wochen)		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Abdominalhernie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Aszites	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Morbus Crohn	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Retroperitonealhämatom	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	3/108 (2,8)	2/53 (3,8)
Appendizitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Biliärsepsis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Pneumonie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
COVID-19	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Harnwegsinfektion	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Gesamte SOC	3/108 (2,8)	1/53 (1,9)
Fraktur der Hüfte	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Multiple Frakturen	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Schmerzen während eines Eingriffes	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gesamte SOC	3/108 (2,8)	1/53 (1,9)
Akute Nierenschädigung	3/108 (2,8)	1/53 (1,9)
Herzerkrankungen		
Gesamte SOC	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Herzstillstand	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Herzinsuffizienz	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Pulslose elektrische Aktivität	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	2/108 (1,9)	1/53 (1,9)
Multiorgandysfunktionssyndrom	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Ödem peripher	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Schmerz	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Gesamte SOC	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Osteonekrose	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Rhabdomyolyse	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	2/108 (1,9)	1/53 (1,9)
Hämorrhagischer Schlaganfall	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Parkinsonismus	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Tremor	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Synkope	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Asthma	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Lungenembolie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Hörsturz	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Akute Cholezystitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Untersuchungen		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Bilirubin im Blut erhöht	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Hypervolämie	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Augenerkrankungen		
Gesamte SOC	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Katarakt	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gesamte SOC	0/108 (0,0)	2/53 (3,8)
Invasives duktales Mammakarzinom	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Papilläres Schilddrüsenkarzinom	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamte SOC	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Angst	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)

Tabelle 4-88 (Anhang): Ergebnisse zu tödliche UE nach SOC und PT aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Gemeinsame Doppelblindphase bis zu Woche 52		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Biliärsepsis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Akute Nierenschädigung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Gesamte Doppelblindphase (patientenindividuell von bis zu 104 Wochen)		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Multiorganfunktionsstörung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Biliärsepsis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Akute Nierenschädigung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-89 (Anhang): Ergebnisse zu Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Gemeinsam Doppelblindphase bis Woche 52		
Gewichtszunahme von mehr als 5 % gegenüber dem Studienbeginn		
Gesamte SOC	22/108 (20,4)	10/53 (18,9)
Kreatinphosphokinase (CPK)-Erhöhungen von schwerer Intensität oder solche, die zum dauerhaften Absetzen des Studienmedikaments führen		
Gesamte SOC	4/108 (3,7)	0/53 (0,0)
Nierenschädigungsereignisse von mittlerer oder schwerer Intensität		
Gesamte SOC	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Nierenschädigung	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Nierenkolik	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Nierenversagen	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Gastrointestinale Symptome von schwerer Intensität		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Akute Cholezystitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Abdominalschmerz	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Akute Bauchspeicheldrüsenentzündung	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Obstipation	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Appetit vermindert	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Diarrhö	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Übelkeit	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Erbrechen	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Koronare Revaskularisierung (Bypass oder perkutane Koronarintervention)	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Myokardinfarkt	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Nicht-tödlicher Schlaganfall	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Instabile Angina pectoris	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Muskelverletzungs-Symptome von schwerer Intensität		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Muskelverletzung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Muskelschmerzen oder Myalgie	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Muskelkrämpfe oder Tremor	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Muskelschwäche	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Neurologische Anomalien von mittlerer bis schwerer Intensität		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Tremor	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Ataxie	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Faszikulationen	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Periphere Ödeme von mittlerer bis schwerer Intensität		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Parkinson-Krankheit oder Parkinsonismus		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Autoimmun-Hepatitis		
Gesamte SOC	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Fatigue und Asthenie von schwerer Intensität		
Gesamte SOC	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Schwere Leberschäden		
Gesamte SOC	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Schwangerschaft		
Gesamte SOC	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Erhöhungen des Serumkreatinins, die schwer sind oder zum dauerhaften Absetzen des Studienmedikaments führen		
Gesamte SOC	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Transaminasenerhöhungen gegenüber dem Ausgangswert, die schwer sind oder zum dauerhaften Absetzen des Studienmedikaments führen		
Gesamte SOC	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Gesamte Doppelblindphase (patientenindividuell von bis zu 104 Wochen)		
Gewichtszunahme von mehr als 5 % gegenüber dem Studienbeginn		
Gesamte SOC	25/108 (23,1)	11/53 (20,8)
Kreatinphosphokinase (CPK)-Erhöhungen von schwerer Intensität oder solche, die zum dauerhaften Absetzen des Studienmedikaments führen		
Gesamte SOC	4/108 (3,7)	0/53 (0,0)
Nierenschädigungsereignisse von mittlerer oder schwerer Intensität		
Gesamte SOC	3/108 (2,8)	1/53 (1,9)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Nierenschädigung	3/108 (2,8)	1/53 (1,9)
Nierenkolik	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Nierenversagen	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)		
Gesamte SOC	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Nicht-tödlicher Schlaganfall	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Koronare Revaskularisierung (Bypass oder perkutane Koronarintervention)	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Myokardinfarkt	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Instabile Angina pectoris	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Gastrointestinale Symptome von schwerer Intensität		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Akute Cholezystitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Abdominalschmerz	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Akute Bauchspeicheldrüsenentzündung	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Obstipation	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Appetit vermindert	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Diarrhö	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Übelkeit	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Erbrechen	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Muskelverletzungs-Symptome von schwerer Intensität		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Muskelverletzung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Muskelschmerzen oder Myalgie	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Muskelkrämpfe oder Tremor	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Muskelschwäche	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Neurologische Anomalien von mittlerer bis schwerer Intensität		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Tremor	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Ataxie	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Faszikulationen	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Periphere Ödeme von mittlerer bis schwerer Intensität		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Parkinson-Krankheit oder Parkinsonismus		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Autoimmun-Hepatitis		
Gesamte SOC	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Fatigue und Asthenie von schwerer Intensität		
Gesamte SOC	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Schwere Leberschäden		
Gesamte SOC	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Schwangerschaft		
Gesamte SOC	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Erhöhungen des Serumkreatinins, die schwer sind oder zum dauerhaften Absetzen des Studienmedikaments führen		
Gesamte SOC	0/108 (0,0)	0/53 (0,0)
Transaminasenerhöhungen gegenüber dem Ausgangswert, die schwer sind oder zum dauerhaften Absetzen des Studienmedikaments führen		
Gesamte SOC	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)

Tabelle 4-90 (Anhang): Ergebnisse zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Gemeinsame Doppelblindphase bis zu Woche 52		
Nierenschädigungsereignisse von mittlerer oder schwerer Intensität		
Gesamte SOC	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Nierenschädigung	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Gastrointestinale Symptome von schwerer Intensität		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Akute Cholezystitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Muskelverletzungs-Symptome von schwerer Intensität		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Muskelverletzung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Neurologische Anomalien von mittlerer bis schwerer Intensität		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Tremor	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Periphere Ödeme von mittlerer bis schwerer Intensität		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Parkinson-Krankheit oder Parkinsonismus		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Gesamte Doppelblindphase (patientenindividuell von bis zu 104 Wochen)		
Nierenschädigungsereignisse von mittlerer oder schwerer Intensität		
Gesamte SOC	3/108 (2,8)	1/53 (1,9)
Nierenschädigung	3/108 (2,8)	1/53 (1,9)
Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)		
Gesamte SOC	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Nicht-tödlicher Schlaganfall	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Gastrointestinale Symptome von schwerer Intensität		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Akute Cholezystitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Muskelverletzungs-Symptome von schwerer Intensität		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Muskelverletzung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Neurologische Anomalien von mittlerer bis schwerer Intensität		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Tremor	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Periphere Ödeme von mittlerer bis schwerer Intensität		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Parkinson-Krankheit oder Parkinsonismus		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Es werden nur die Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse dargestellt, für die in mindestens einem Arm mindestens ein Ereignis aufgetreten ist		

Tabelle 4-91 (Anhang): Ergebnisse zu Milde unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Gemeinsame Doppelblindphase bis zu Woche 52		
Gewichtszunahme von mehr als 5 % gegenüber dem Studienbeginn		
Gesamte SOC	19/108 (17,6)	9/53 (17,0)
Kreatinphosphokinase (CPK)-Erhöhungen von schwerer Intensität oder solche, die zum dauerhaften Absetzen des Studienmedikaments führen		
Gesamte SOC	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Parkinson-Krankheit oder Parkinsonismus		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Gesamte Doppelblindphase (patientenindividuell von bis zu 104 Wochen)		
Gewichtszunahme von mehr als 5 % gegenüber dem Studienbeginn		
Gesamte SOC	21/108 (19,4)	10/53 (18,9)
Kreatinphosphokinase (CPK)-Erhöhungen von schwerer Intensität oder solche, die zum dauerhaften Absetzen des Studienmedikaments führen		
Gesamte SOC	3/108 (2,8)	0/53 (0,0)
Parkinson-Krankheit oder Parkinsonismus		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Es werden nur die Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse dargestellt, für die in mindestens einem Arm mindestens ein Ereignis aufgetreten ist		

Tabelle 4-92 (Anhang): Ergebnisse zu Moderate unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Gemeinsame Doppelblindphase bis zu Woche 52		
Gewichtszunahme von mehr als 5 % gegenüber dem Studienbeginn		
Gesamte SOC	2/108 (1,9)	1/53 (1,9)
Kreatinphosphokinase (CPK)-Erhöhungen von schwerer Intensität oder solche, die zum dauerhaften Absetzen des Studienmedikaments führen		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Neurologische Anomalien von mittlerer bis schwerer Intensität		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Tremor	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Nierenschädigungsereignisse von mittlerer oder schwerer Intensität		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Nierenschädigung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Gesamte Doppelblindphase (patientenindividuell von bis zu 104 Wochen)		
Gewichtszunahme von mehr als 5 % gegenüber dem Studienbeginn		
Gesamte SOC	3/108 (2,8)	1/53 (1,9)
Kreatinphosphokinase (CPK)-Erhöhungen von schwerer Intensität oder solche, die zum dauerhaften Absetzen des Studienmedikaments führen		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Neurologische Anomalien von mittlerer bis schwerer Intensität		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Tremor	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Nierenschädigungsereignisse von mittlerer oder schwerer Intensität		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Nierenschädigung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Transaminasenerhöhungen gegenüber dem Ausgangswert, die schwer sind oder zum dauerhaften Absetzen des Studienmedikaments führen		
Gesamte SOC	0/108 (0,0)	1/53 (1,9)
Es werden nur die Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse dargestellt, für die in mindestens einem Arm mindestens ein Ereignis aufgetreten ist		

Tabelle 4-93 (Anhang): Ergebnisse zu Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, aus RCT (ELATIVE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Gemeinsame Doppelblindphase bis zu Woche 52		
Gastrointestinale Symptome von schwerer Intensität		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Akute Cholezystitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)

Endpunkt	Elafibranor	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Muskelverletzungs-Symptome von schwerer Intensität		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Muskelverletzung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Periphere Ödeme von mittlerer bis schwerer Intensität		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Nierenschädigungsereignisse von mittlerer oder schwerer Intensität		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Nierenschädigung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Gewichtszunahme von mehr als 5 % gegenüber dem Studienbeginn		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Gesamte Doppelblindphase (patientenindividuell von bis zu 104 Wochen)		
Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)		
Gesamte SOC	2/108 (1,9)	0/53 (0,0)
Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Nicht-tödlicher Schlaganfall	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Nierenschädigungsereignisse von mittlerer oder schwerer Intensität		
Gesamte SOC	2/108 (1,9)	1/53 (1,9)
Nierenschädigung	2/108 (1,9)	1/53 (1,9)
Gastrointestinale Symptome von schwerer Intensität		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Akute Cholezystitis	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Muskelverletzungs-Symptome von schwerer Intensität		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Muskelverletzung	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Periphere Ödeme von mittlerer bis schwerer Intensität		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Gewichtszunahme von mehr als 5 % gegenüber dem Studienbeginn		
Gesamte SOC	1/108 (0,9)	0/53 (0,0)
Es werden nur die Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse dargestellt, für die in mindestens einem Arm mindestens ein Ereignis aufgetreten ist		

Anhang 4-G2: Ergänzende Angaben zu den Verlaufsbeobachtungen

Tabelle 4-94 (Anhang): Absolute Mittelwerte mit Standardabweichungen für den PBC Worst Itch NRS Score für alle Erhebungszeitpunkte bis zu Woche 52

Erhebungszeitpunkt	Anzahl der Patienten n (%) Mittelwert (Standardabweichung)	
	Elafibranor	Placebo
PBC Worst Itch NRS Score bis zu Woche 52		
Studienbeginn	n=108 (100,0) 3,29 (2,77)	n=53 (100,0) 3,20 (2,87)
Woche 4	n=103 (95,4) 2,97 (2,58)	n=52 (98,1) 2,85 (2,66)
Woche 8	n=101 (93,5) 2,71 (2,52)	n=49 (92,5) 2,61 (2,62)
Woche 12	n=97 (89,8) 2,60 (2,60)	n=48 (90,6) 2,45 (2,52)
Woche 16	n=98 (90,7) 2,62 (2,67)	n=48 (90,6) 2,50 (2,60)
Woche 20	n=95 (88,0) 2,51 (2,60)	n=45 (84,9) 2,56 (2,70)
Woche 24	n=93 (86,1) 2,49 (2,61)	n=46 (86,8) 2,29 (2,54)
Woche 28	n=90 (83,3) 2,42 (2,62)	n=44 (83,0) 2,61 (2,88)
Woche 32	n=88 (81,5) 2,51 (2,54)	n=45 (84,9) 2,60 (2,91)
Woche 36	n=87 (80,6) 2,37 (2,49)	n=45 (84,9) 2,53 (2,80)
Woche 40	n=84 (77,8) 2,31 (2,51)	n=43 (81,1) 2,68 (2,92)
Woche 44	n=82 (75,9) 2,33 (2,54)	n=41 (77,4) 2,41 (2,67)
Woche 48	n=85 (78,7) 2,26 (2,51)	n=40 (75,5) 2,18 (2,45)
Woche 52	n=80 (74,1) 2,29 (2,58)	n=39 (73,6) 1,96 (2,21)
n: Anzahl der Patienten; NRS: Numeric Rating Scale; PBC: Primär biliäre Cholangitis		

Tabelle 4-95 (Anhang): Absolute Mittelwerte mit Standardabweichungen für den 5D-Itch Total Score für alle Erhebungszeitpunkte bis zu Woche 52

Erhebungszeitpunkt	Anzahl der Patienten n (%) Mittelwert (Standardabweichung)	
	Elafibranor	Placebo
5D-Itch Total Score bis zu Woche 52		
Studienbeginn	n=107 (99,1) 11,79 (4,61)	n=52 (98,1) 11,87 (4,44)
Woche 4	n=106 (98,1) 10,64 (3,79)	n=51 (96,2) 11,31 (4,08)
Woche 13	n=104 (96,3) 9,94 (4,00)	n=48 (90,6) 10,90 (4,04)
Woche 26	n=104 (96,3) 10,23 (4,19)	n=46 (86,8) 10,87 (4,67)
Woche 39	n=100 (92,6) 9,78 (3,96)	n=46 (86,8) 11,50 (5,24)
Woche 52	n=95 (88,0) 9,85 (3,85)	n=47 (88,7) 11,28 (5,00)
n: Anzahl der Patienten		

Tabelle 4-96 (Anhang): Absolute Mittelwerte mit Standardabweichungen für die EQ-5D VAS für alle Erhebungszeitpunkte bis zu Woche 52

Erhebungszeitpunkt	Anzahl der Patienten n (%) Mittelwert (Standardabweichung)	
	Elafibranor	Placebo
EQ-5D VAS bis zu Woche 52		
Studienbeginn	n=106 (98,1) 68,06 (19,53)	n=52 (98,1) 71,79 (18,95)
Woche 4	n=106 (98,1) 69,65 (18,22)	n=51 (96,2) 72,63 (18,24)
Woche 13	n=104 (96,3) 71,32 (17,87)	n=47 (88,7) 70,79 (18,77)
Woche 26	n=104 (96,3) 70,09 (18,88)	n=46 (86,8) 74,87 (17,35)
Woche 39	n=100 (92,6) 71,89 (17,13)	n=46 (86,8) 72,35 (18,30)
Woche 52	n=95 (88,0) 71,21 (16,91)	n=47 (88,7) 73,77 (16,28)
EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; n: Anzahl der Patienten; VAS: Visuelle Analogskala		

Tabelle 4-97 (Anhang): Absolute Mittelwerte mit Standardabweichungen für den ESS für alle Erhebungszeitpunkte bis zu Woche 52

Erhebungszeitpunkt	Anzahl der Patienten n (%) Mittelwert (Standardabweichung)	
	Elafibranor	Placebo
ESS bis zu Woche 52		
Studienbeginn	n=107 (99,1) 8,32 (5,07)	n=52 (98,1) 8,77 (5,60)
Woche 4	n=106 (98,1) 8,57 (5,27)	n=51 (96,2) 8,04 (5,73)
Woche 13	n=104 (96,3) 8,15 (5,23)	n=48 (90,6) 8,25 (5,87)
Woche 26	n=104 (96,3) 7,77 (4,86)	n=46 (86,8) 8,04 (5,49)
Woche 39	n=100 (92,6) 7,80 (5,23)	n=46 (86,8) 8,15 (5,39)
Woche 52	n=95 (88,0) 8,27 (5,21)	n=47 (88,7) 8,26 (6,08)
ESS: Epworth-Schläfrigkeitsskala; n: Anzahl der Patienten		

Tabelle 4-98 (Anhang): Absolute Mittelwerte mit Standardabweichungen für den PROMIS Fatigue Short Form 7a T-Scores für alle Erhebungszeitpunkte bis zu Woche 52

Erhebungszeitpunkt	Anzahl der Patienten n (%) Mittelwert (Standardabweichung)	
	Elafibranor	Placebo
PROMIS Fatigue Short Form 7a T-Scores bis zu Woche 52		
Studienbeginn	n=107 (99,1) 55,86 (11,57)	n=52 (98,1) 54,70 (11,22)
Woche 4	n=106 (98,1) 54,36 (10,46)	n=51 (96,2) 54,00 (11,70)
Woche 13	n=104 (96,3) 53,63 (10,41)	n=48 (90,6) 54,35 (11,61)
Woche 26	n=104 (96,3) 53,59 (10,26)	n=46 (86,8) 53,12 (10,32)
Woche 39	n=100 (92,6) 53,54 (9,80)	n=46 (86,8) 53,73 (10,69)
Woche 52	n=95 (88,0) 53,70 (9,43)	n=47 (88,7) 53,14 (11,74)
n: Anzahl der Patienten; PROMIS: Patient Reported Outcome Measurement Information System		

Tabelle 4-99 (Anhang): Absolute Mittelwerte mit Standardabweichungen für den PBC-40 Jucken für alle Erhebungszeitpunkte bis zu Woche 52

Erhebungszeitpunkt	Anzahl der Patienten n (%) Mittelwert (Standardabweichung)	
	Elafibranor	Placebo
PBC-40 Jucken bis zu Woche 52		
Studienbeginn	n=107 (99,1) 5,79 (3,58)	n=52 (98,1) 5,25 (3,70)
Woche 4	n=106 (98,1) 4,92 (3,30)	n=51 (96,2) 5,02 (3,52)
Woche 13	n=104 (96,3) 4,51 (3,25)	n=48 (90,6) 5,15 (3,49)
Woche 26	n=104 (96,3) 4,40 (3,43)	n=46 (86,8) 4,91 (3,94)
Woche 39	n=100 (92,6) 4,43 (3,26)	n=46 (86,8) 5,15 (3,88)
Woche 52	n=95 (88,0) 4,33 (3,39)	n=47 (88,7) 5,11 (4,09)
n: Anzahl der Patienten; PBC: Primär biliäre Cholangitis		

Tabelle 4-100 (Anhang): Absolute Mittelwerte mit Standardabweichungen für den PBC-40 Symptome für alle Erhebungszeitpunkte bis zu Woche 52

Erhebungszeitpunkt	Anzahl der Patienten n (%) Mittelwert (Standardabweichung)	
	Elafibranor	Placebo
PBC-40 Symptome bis zu Woche 52		
Studienbeginn	n=107 (99,1) 15,36 (5,65)	n=52 (98,1) 15,62 (5,17)
Woche 4	n=106 (98,1) 15,18 (4,98)	n=51 (96,2) 14,31 (5,10)
Woche 13	n=104 (96,3) 15,19 (5,18)	n=48 (90,6) 14,46 (4,78)
Woche 26	n=104 (96,3) 15,37 (5,18)	n=46 (86,8) 14,50 (5,32)
Woche 39	n=100 (92,6) 14,82 (5,03)	n=46 (86,8) 14,52 (5,05)
Woche 52	n=95 (88,0) 15,54 (5,12)	n=47 (88,7) 14,36 (5,51)
n: Anzahl der Patienten; PBC: Primär biliäre Cholangitis		

Tabelle 4-101 (Anhang): Absolute Mittelwerte mit Standardabweichungen für den PBC-40 Fatigue für alle Erhebungszeitpunkte bis zu Woche 52

Erhebungszeitpunkt	Anzahl der Patienten n (%) Mittelwert (Standardabweichung)	
	Elafibranor	Placebo
PBC-40 Fatigue bis zu Woche 52		
Studienbeginn	n=107 (99,1) 28,43 (11,56)	n=52 (98,1) 28,48 (11,55)
Woche 4	n=106 (98,1) 27,72 (11,33)	n=51 (96,2) 26,98 (11,51)
Woche 13	n=104 (96,3) 26,88 (11,62)	n=48 (90,6) 27,85 (11,50)
Woche 26	n=104 (96,3) 26,52 (10,90)	n=46 (86,8) 26,67 (11,77)
Woche 39	n=100 (92,6) 26,42 (11,09)	n=46 (86,8) 26,87 (11,25)
Woche 52	n=95 (88,0) 27,38 (11,14)	n=47 (88,7) 26,79 (12,12)
n: Anzahl der Patienten; PBC: Primär biliäre Cholangitis		

Tabelle 4-102 (Anhang): Absolute Mittelwerte mit Standardabweichungen für den PBC-40 kognitive Funktion für alle Erhebungszeitpunkte bis zu Woche 52

Erhebungszeitpunkt	Anzahl der Patienten n (%) Mittelwert (Standardabweichung)	
	Elafibranor	Placebo
PBC-40 kognitive Funktion bis zu Woche 52		
Studienbeginn	n=107 (99,1) 12,89 (6,39)	n=52 (98,1) 13,37 (6,74)
Woche 4	n=106 (98,1) 13,18 (6,32)	n=51 (96,2) 12,75 (6,34)
Woche 13	n=104 (96,3) 12,56 (5,86)	n=48 (90,6) 12,50 (6,45)
Woche 26	n=104 (96,3) 12,63 (5,61)	n=46 (86,8) 12,70 (6,65)
Woche 39	n=100 (92,6) 12,35 (5,97)	n=46 (86,8) 12,20 (5,97)
Woche 52	n=95 (88,0) 12,38 (6,09)	n=47 (88,7) 12,28 (6,52)
n: Anzahl der Patienten; PBC: Primär biliäre Cholangitis		

Tabelle 4-103 (Anhang): Absolute Mittelwerte mit Standardabweichungen für den PBC-40 emotionale Domäne für alle Erhebungszeitpunkte bis zu Woche 52

Erhebungszeitpunkt	Anzahl der Patienten n (%) Mittelwert (Standardabweichung)	
	Elafibranor	Placebo
PBC-40 emotionale Domäne bis zu Woche 52		
Studienbeginn	n=107 (99,1) 8,02 (3,40)	n=52 (98,1) 8,33 (3,33)
Woche 4	n=106 (98,1) 8,05 (3,31)	n=51 (96,2) 7,94 (3,33)
Woche 13	n=104 (96,3) 7,51 (3,26)	n=48 (90,6) 7,81 (3,50)
Woche 26	n=104 (96,3) 7,22 (3,39)	n=46 (86,8) 7,37 (3,54)
Woche 39	n=100 (92,6) 7,25 (3,25)	n=46 (86,8) 7,67 (3,71)
Woche 52	n=95 (88,0) 7,36 (3,31)	n=47 (88,7) 7,64 (3,67)
n: Anzahl der Patienten; PBC: Primär biliäre Cholangitis		

Tabelle 4-104 (Anhang): Absolute Mittelwerte mit Standardabweichungen für den PBC-40 soziale Domäne für alle Erhebungszeitpunkte bis zu Woche 52

Erhebungszeitpunkt	Anzahl der Patienten n (%) Mittelwert (Standardabweichung)	
	Elafibranor	Placebo
PBC-40 soziale Domäne bis zu Woche 52		
Studienbeginn	n=107 (99,1) 24,63 (8,36)	n=52 (98,1) 24,10 (8,23)
Woche 4	n=106 (98,1) 24,39 (8,43)	n=51 (96,2) 24,04 (8,05)
Woche 13	n=104 (96,3) 23,53 (7,95)	n=48 (90,6) 24,06 (8,94)
Woche 26	n=104 (96,3) 23,33 (7,97)	n=46 (86,8) 24,24 (9,05)
Woche 39	n=100 (92,6) 23,36 (8,39)	n=46 (86,8) 23,48 (8,88)
Woche 52	n=95 (88,0) 23,80 (8,39)	n=47 (88,7) 24,06 (8,82)
n: Anzahl der Patienten; PBC: Primär biliäre Cholangitis		