

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Elafibranor

**Neues Anwendungsgebiet: 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**

Datum der Veröffentlichung: 15. Januar 2025

Version 1.0

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabellenverzeichnis | 3 |
| Abbildungsverzeichnis | 4 |
| Abkürzungsverzeichnis | 5 |
| Hintergrund..... | 6 |
| 1 Fragestellung..... | 7 |
| 2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien | 8 |
| 2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung | 8 |
| 2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie | 9 |
| 2.3 Endpunkte | 15 |
| 2.3.1 Mortalität..... | 16 |
| 2.3.2 Morbidität..... | 16 |
| 2.3.3 Lebensqualität | 22 |
| 2.3.4 Sicherheit | 23 |
| 2.3.5 Erhebungszeitpunkte | 26 |
| 2.4 Statistische Methoden..... | 27 |
| 2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene | 29 |
| 3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie | 31 |
| 3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation | 31 |
| 3.2 Mortalität | 35 |
| 3.3 Morbidität | 35 |
| 3.4 Lebensqualität..... | 40 |
| 3.5 Sicherheit | 42 |
| 4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse..... | 46 |
| 4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Elafibranor | 46 |
| 4.2 Design und Methodik der Studie..... | 46 |
| 4.3 Mortalität | 47 |
| 4.4 Morbidität | 48 |
| 4.5 Lebensqualität..... | 49 |
| 4.6 Sicherheit | 50 |
| 5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 51 |
| 6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung | 52 |
| Referenzen | 55 |
| Anhang | 57 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis | 8 |
| Tabelle 2: Charakterisierung der Studie ELATIVE..... | 9 |
| Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie ELATIVE | 13 |
| Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention | 14 |
| Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie ELATIVE..... | 15 |
| Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie ELAVITE – DB-Phase | 26 |
| Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie ELATIVE | 29 |
| Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie ELATIVE..... | 30 |
| Tabelle 9: Allgemeine Angaben; Studie ELATIVE (finaler DS: 01.06.2023)..... | 31 |
| Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie ELATIVE, ITT-Population | 32 |
| Tabelle 11: Mortalität bis zum Ende der gesamten DB-Phase (bis max. Woche 104)); Studie ELATIVE, Sicherheitspopulation (finaler DS: 01.06.2023) | 35 |
| Tabelle 12: Veränderung des PBC Worst Itch NRS bis Woche 52 gegenüber Baseline, MMRM-Analysen; Studie ELATIVE, ITT-Population (finaler DS: 01.06.2023)..... | 35 |
| Tabelle 13: Veränderung des Gesamtscores der 5-D Itch bis Woche 52 gegenüber Baseline, MMRM-Analysen; Studie ELATIVE, ITT-Population (finaler DS: 01.06.2023)..... | 37 |
| Tabelle 14: Veränderung des EQ-5D-5L-VAS bis Woche 52 gegenüber Baseline, MMRM-Analysen; Studie ELATIVE, ITT-Population (finaler DS: 01.06.2023)..... | 37 |
| Tabelle 15: Veränderung der ESS bis Woche 52 gegenüber Baseline, MMRM-Analysen; Studie ELATIVE, ITT-Population (finaler DS: 01.06.2023) | 38 |
| Tabelle 16: Veränderung des PROMIS Fatigue Short Form 7a bis Woche 52 gegenüber Baseline, MMRM-Analysen; Studie ELATIVE, ITT-Population (finaler DS: 01.06.2023)..... | 39 |
| Tabelle 17: Veränderung des PBC-40 bis Woche 52 gegenüber Baseline, MMRM-Analysen; Studie ELATIVE, ITT-Population (finaler DS: 01.06.2023) | 40 |
| Tabelle 18: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der gesamten DB-Phase (bis max. Woche 104); Studie ELATIVE, Sicherheitspopulation (finaler DS: 01.06.2023) | 42 |
| Tabelle 19: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ während der gesamten DB-Phase (bis max. Woche 104); Studie ELATIVE, Sicherheitspopulation (finaler DS: 01.06.2023) | 42 |
| Tabelle 20: AESI während der gesamten DB-Phase (bis max. Woche 104); Studie ELATIVE, Sicherheitspopulation (finaler DS: 01.06.2023) | 44 |
| Tabelle 21: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ELATIVE bis zum Ende der gesamten DB-Phase (ITT-Population))..... | 52 |
| Tabelle 22: Biochemisches Ansprechen zum Ende der gemeinsamen DB-Phase (zu Woche 52); Studie ELATIVE, ITT-Population (finaler DS: 01.06.2023) | 57 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studienablaufs der Studie ELATIVE | 12 |
| Abbildung 2: Verlauf der tatsächlichen Werte des PBC Worst Itch NRS bis Woche 52; Studie ELATIVE, ITT-Population (finaler DS: 01.06.2023)..... | 36 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------------|--|
| AESI | Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest) |
| ALP | Alkalische Phosphatase |
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| EQ-5D-5L-VAS | Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension 5-Level |
| ESS | Epworth Sleepiness Scale |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GGT | Gamma-Glutamyl-Transferase |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ITT | Intention to Treat |
| LLN | Lower Limit of Normal |
| LS | Least Squares |
| LTE | Langzeit-Verlängerungsstudie |
| MAR | Missing at Random |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities |
| MELD-Na | Model for End-Stage Liver Disease-Sodium |
| MMRM | Mixed Model for Repeated Measures |
| N | Anzahl |
| NRS | Numeric Rating Scale |
| PBC | Primär biliäre Cholangitis |
| PROMIS | Patient-Reported Outcomes Measurement Information System |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| SAP | Statistischer Analyseplan |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SUE | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| TB | Gesamtbilirubin (Total Bilirubin) |
| UDCA | Ursodeoxycholsäure |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| ULN | Upper Limit of Normal |
| VerfO | Verfahrensordnung des G-BA |

Hintergrund

Elafibranor ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Elafibranor zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Elafibranor in seiner Sitzung am 7. Januar 2025 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 15. Oktober 2024 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 15. Januar 2025 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Elafibranor (Iqirvo®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation [11]:

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.

Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung 80 mg einmal täglich.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

| Studiename | Studie mit Dossier vom pU eingereicht | Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet | Studie relevant für die Nutzenbewertung | Ausschlussgrund |
|------------------------------|---------------------------------------|---|---|-----------------------------|
| Studien zum Wirkstoff | | | | |
| ELATIVE ¹⁾ | Ja | Ja | Ja | |
| ELFIDENCE ²⁾ | Ja | Nein | Nein | Keine Ergebnisse vorliegend |
| ELSPIRE ³⁾ | Ja | Nein | Nein | Keine Ergebnisse vorliegend |

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR (Studiennummer: GFT505 319 1).

²⁾ Phase III, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte Studie zur Untersuchung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Elafibranor 80 mg/tgl. gegenüber Placebo hinsichtlich klinischer Ereignisse bei erwachsenen Personen mit PBC. Studienbeginn: 31.08.2023, voraussichtliches Studienende: Mai 2030.

³⁾ Phase IIIb, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie zur Untersuchung des Einflusses von Elafibranor 80 mg/tgl. gegenüber Placebo auf die Normalisierung der Alkalinphosphatase bei erwachsenen Personen mit PBC und einem inadäquaten Ansprechen bzw. Intoleranz auf UDCA. Studienbeginn: 09.07.2024; voraussichtliches Studienende: Oktober 2026.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; PBC: primäre biliäre Cholangitis; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UDCA: Ursodeoxycholsäure.

Die für die Nutzenbewertung herangezogene Studie entspricht derjenigen Studie, auf denen die Einschätzungen des pU zum Zusatznutzen basieren. Für die Studie ELATIVE sind Daten zur doppelblinden Studienphase vorhanden. Es liegen keine Daten für die Langzeit-Verlängerungsstudie (LTE) vor.

Zur Nutzenbewertung für Elafibranor herangezogene Unterlagen

- Dossier des pU zu Elafibranor [8]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [3]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie ELATIVE (GFT505B-319-1) [4,5,9,10]
- Fachinformation zu Elafibranor [11]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Nutzenbewertung von Elafibranor im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf der Zulassungsstudie ELATIVE. Die Studie und die Intervention werden in Tabelle 2 bzw. Tabelle 4 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie ELATIVE

| Charakteristikum | Beschreibung |
|---------------------------------|---|
| Design und Studienablauf | <p>Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie (DB-Phase), gefolgt von einer offenen Langzeit-Verlängerungsstudie (LTE) zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Elafibranor bei Patientinnen und Patienten mit primär biliärer Cholangitis (PBC) mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf UDCA. Randomisierung (2:1) in die Behandlungsarme Elafibranor oder Placebo, stratifiziert nach</p> <ul style="list-style-type: none"> • ALP > 3 × ULN oder TB > ULN¹⁾ (ja; nein) • PBC Worst Itch NRS (< 4; ≥ 4); gemittelt über die letzten 14 Tage vor Studienbeginn. <p><u>4 Studienphasen (siehe Abbildung 1)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 2- bis 12-wöchige Screening-Phase • 52- bis 104-wöchige DB-Phase <ul style="list-style-type: none"> ○ bestehend aus einer 52-wöchigen gemeinsamen DB-Phase, die alle Teilnehmenden abschließen, ○ gefolgt von einer variablen DB-Phase mit einer Dauer von mind. 52 Wochen, welche läuft bis die zuletzt eingeschlossene Person die 52-wöchige Behandlung in der gemeinsamen DB-Phase abschloss oder bis die erste Person die Behandlung von 104 Wochen abgeschlossen hat (je nachdem was als erstes zutraf). • 4- bis 5-jährige LTE-Phase (oder höchste Behandlungsdauer von insgesamt 6 Jahren). • 4-wöchige Sicherheitsnachbeobachtung nach der letzten Dosis der Studienbehandlung. <p>Die gesamte DB-Phase ist abgeschlossen. Die Studie ist noch laufend in der LTE-Phase. Für die LTE-Phase wurden keine Daten vorgelegt.</p> <p>Zur Nutzenbewertung wird die gesamte doppelblinde Studienphase herangezogen.</p> |
| Population | <p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer oder Frauen im Alter von 18 bis 75 Jahren zum Screening. • Nachgewiesene PBC-Diagnose, definiert als mind. 2 der folgenden 3 Diagnosekriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Erhöhte ALP-Werte in der Anamnese seit ≥ 6 Monaten vor der Randomisierung. ○ Positive AMA-Titer (> 1:40 in der Immunfluoreszenz oder M2 positiv im Enzym-Immunoassay oder positive PBC-spezifische antinukleäre Antikörper). ○ Leberbiopsie, die auf PBC hinweist. • Mehrfachbestätigter ALP ≥ 1,67 × ULN (basierend auf 2 Werten). • TB ≤ 2 × ULN (Um einen angemessenen Anteil an Personen in der Studie mit einem moderat-fortgeschrittenen Risiko einer Progression bei klinischen Ereignissen zu gewährleisten, Einschluss ≥ 10 % der randomisierten Personen mit einer moderat-fortgeschrittenen Erkrankung anhand Rotterdam-Kriterien (TB > ULN oder ALB < LLN) und mind. 20 % Teilnehmende mit Risiko einer Progression (TB > 0,6 × ULN)²⁾. • Mind. 4 verfügbare Werte des PBC Worst Itch NRS innerhalb eines 7-Tage-Intervalls (bzw. insgesamt mind. 8 Werte) in den 14 Tagen vor der Randomisierung. • UDCA-Behandlung seit mind. 12 Monaten (stabile Dosis ≥ 3 Monate) vor dem Screening oder Unverträglichkeit der UDCA-Behandlung (keine UDCA-Behandlung seit ≥ 3 Monaten) vor dem Screening (Dosierung gemäß Behandlungsstandards des jeweiligen Landes). • Stabile Dosis zahlreicher Begleitmedikationen, wie Colchicin, Pruritus-Begleitmedikation (u. a. Colestyramin, Rifampin, Naltrexon, Sertralin) für ≥ 3 Monate bzw. Statine und Ezetimib ≥ 2 Monate vor dem Screening. |

| Charakteristikum | Beschreibung |
|------------------|---|
| | <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwer fortgeschrittene PBC nach den Rotterdam-Kriterien (TB > ULN und ALB < LLN). • Vorgeschichte oder Vorhandensein einer anderen hepatischen Begleiterkrankung, einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> ○ Positive Anti-Hepatitis-A-Virus-Immunglobulin-M-Antikörper (Anti-HAV-IgM) oder positives Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg) oder positive Hepatitis-C-Virus-Ribonukleinsäure (HCV-RNA). ○ Primär sklerosierende Cholangitis (PSC). ○ Alkoholische Lebererkrankung (ALD). ○ Autoimmunhepatitis (AIH) oder bei Behandlung bzw. Verdacht auf Überschneidung von PBC mit AIH-Merkmalen und wenn diese nicht allein durch unzureichendes Ansprechen auf UDCA erklärt werden können. ○ Nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) / Metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis (MASH). ○ Gilbert-Syndrom. ○ Bekannter Alpha-1-Antitrypsin-Mangel in der Anamnese. • Klinisch signifikante hepatische Dekompensation, einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> ○ Lebertransplantation in der Anamnese, Warteliste für eine Lebertransplantation, aktueller MELD-Na-Score ≥ 12 in Verbindung mit Leberschädigung. ○ Zirrhose / Portale Hypertonie-Komplikationen, einschl. bekannter Ösophagusvarizen, Aszites, Anamnese von Varizenblutungen oder damit verbundenen Eingriffen. ○ Hepatorenales Syndrom (Typ I oder II). • Erkrankungen, die einen nicht hepatischen ALP-Anstieg verursachen können (z. B. Paget-Krankheit) oder die zur Verringerung der Lebenserwartung auf < 2 Jahre führen, einschl. bekannter Krebserkrankungen • Signifikante Nierenerkrankung, einschließlich <ul style="list-style-type: none"> ○ Nephritisches Syndrom ○ Chronische Nierenerkrankung (definierte Marker einer Nierenschädigung oder eGFR < 60 ml/min/1,73 m²), berechnet nach MDRD. • Alkoholmissbrauch in der Anamnese, definiert als Konsum bei Männern von mehr als 30 g und bei Frauen von mehr als 20 g reinem Alkohol pro Tag, oder anderer Substanzmissbrauch innerhalb eines Jahres vor dem Screening. • Anzeichen einer anderen instabilen oder unbehandelten klinisch bedeutsamen immunologischen, endokrinen, hämatologischen, gastrointestinalen, neurologischen oder psychiatrischen Erkrankung, beurteilt durch das ärztliche Prüfpersonal; andere klinisch bedeutsame medizinische Beschwerden, die nicht gut kontrollierbar sind. • Die Einnahme von mehreren Medikamenten war zu unterschiedlichen Zeitpunkten vor Studieneintritt verboten: <ul style="list-style-type: none"> ○ Innerhalb von 2 Monaten vor dem Screening: Fibrate und Glitazon. ○ Innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening: Obeticholsäure, Azathioprin, Cyclosporin, Methotrexat, Mycophenolat, Pentoxifyllin, Budesonid und andere systemische Kortikosteroide (nur parenterale u. orale chronische Verabreichung); potentiell hepatotoxische Arzneimittel (einschl. Alpha-Methyldopa, Natriumvalproinsäure, Isoniazid oder Nitrofurantoin). ○ 12 Monate vor Screening: Antikörper- oder Immuntherapie, die gegen Interleukine oder andere Zytokine oder Chemokine gerichtet sind. • Weitere Laborparameter zum Screening: <ul style="list-style-type: none"> ○ ALT und/oder AST > 5 × ULN. ○ Für Teilnehmende mit AST oder TB > ULN zu Screening-Visite 1, Variabilität der Aminotransferase- oder TB-Werte von > 40 %. ○ ALB < 3,0 g/dl. ○ International Normalized Ratio > 1,3 aufgrund einer veränderten Leberfunktion. |

| Charakteristikum | Beschreibung |
|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> ○ Kreatinphosphokinase > 2 × ULN. ○ Serumkreatinin > 1,5 mg/dl. ○ Thrombozytenzahl < 150 × 10³/μl. ○ Alpha-Fetoprotein > 20 ng/ml mit 4-Phasen-Leber-CT oder -MRT, die auf Leberkarzinom hinweisen. |
| Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten | Gescreent gesamt: N = 244 Randomisiert/Eingeschlossen: N = 161 Elafibranor: N = 108 Placebo: N = 53 |
| Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte | Studienzentren 82 Studienzentren in 14 Ländern: 2 Länder in Nordamerika, 3 Länder in Lateinamerika, 8 Länder in Europa (7 Studienzentren in Deutschland), 1 Land in Afrika. Studienzeitraum DB-Phase <ul style="list-style-type: none"> ● Erste Person, erste Visite: 24.09.2020 ● Letzte Person, letzte Visite: 01.06.2023 Datenschnitte <ul style="list-style-type: none"> ● Gesamte DB-Phase: <ul style="list-style-type: none"> ○ Finaler Datenschnitt: 01.06.2023 ○ Keine Interimsdatenschnitte vorgesehen. ● LTE-Phase: Kein Datenschnitt vorliegend. Studienende erwartet: 28.12.2028 ³⁾ |
| Endpunkte gemäß Studienprotokoll | Primärer Endpunkt Biochemisches Ansprechen auf die Behandlung zu Woche 52 definiert als ALP < 1,67 × ULN und TB ≤ ULN und ALP-Reduktion ≥ 15 %. Wichtige sekundäre Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> ● Normalisierung der ALP zu Woche 52. ● Änderung des „PBC Worst Itch NRS“ zu Woche 52 bei Personen mit Baseline-Wert ≥ 4. ● Änderung des „PBC Worst Itch NRS“ zu Woche 24 bei Personen mit Baseline-Wert ≥ 4. Weitere sekundäre Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> ● Untersuchung zum Ende der gemeinsamen DB-Phase (Woche 52): <ul style="list-style-type: none"> ○ Hepatobiliäre Schädigung und Leberfunktionsmarker (u. a. ALP, TB, AST) ○ PBC-Risiko-Scores: UK-PBC-Score und GLOBE-Score ○ Entzündungsparameter (hochsensibles C-reaktives Protein (hsCRP), Fibrinogen, Haptoglobin und Tumornekrosefaktor alpha (TNF-α)) ○ Veränderung der Biomarker und nicht-invasiven Messungen der Leberfibrose (u. a. Lebersteifigkeit) ○ Nüchternblutglukosespiegel ○ Lipidparameter (u. a. Gesamtcholesterin (TC), Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C), High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C)) ○ Gallensäure und Biomarker ○ Pruritus-PRO: <ul style="list-style-type: none"> ▪ PBC Worst Itch NRS⁴⁾ ▪ 5-D Itch ○ Fatigue: PROMIS Fatigue Short Form 7a ○ Tagesschläfrigkeit: ESS ○ Gesundheitsbezogene Lebensqualität: PBC-40 ○ Gesundheitsnutzen: EQ-5D-5L |

| Charakteristikum | Beschreibung |
|------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ○ Marker für Knochenumbau und Knochendichte ○ Sicherheit und Verträglichkeit ● Pharmakokinetik ● Sicherheit und Verträglichkeit der gesamten DB-Phase <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Bildung einer Biodatenbank (Untersuchung und Validierung von Biomarkern, die mit PBC assoziiert sind). ● Histologische Endpunkte zur Unterstützung der Interpretation der Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Elafibranor und Korrelation von Fibrose-Scores mit nicht-invasiven Fibrosemarkern (wie Lebersteifigkeit, ELF-Test und ProC3). |

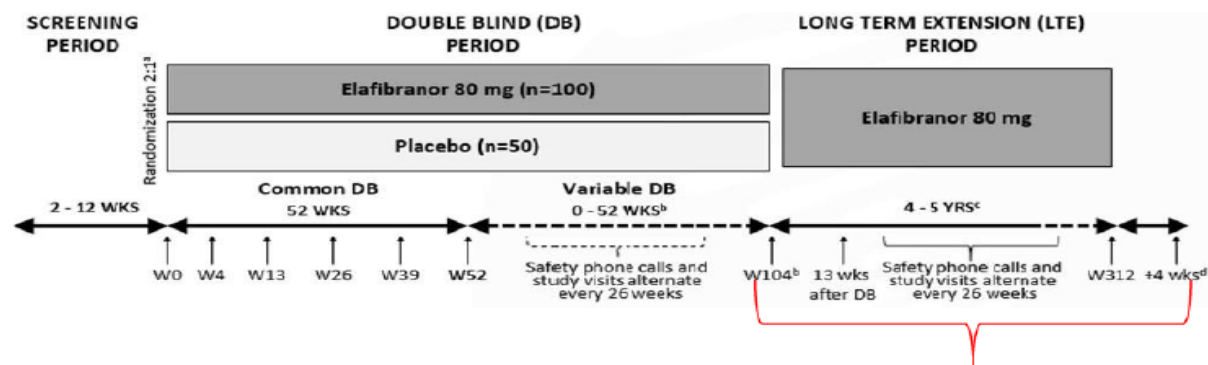
¹⁾ Stratifiziert nach „ALP > 3 × ULN und TB > ULN“ oder „ALP > 3 × ULN“ oder „TB > ULN“.

²⁾ Im Protokollversion 3 vom 18.03.2022 eingefügt (erste Studienvisite: 24.09.2020).

³⁾ Clinicaltrials.gov (07.12.2024).

⁴⁾ In den Studienunterlagen wird angegeben, dass eine klinische Relevanzschwelle mit PGI-C und PGI-S als Anker ermittelt wurde. Es wird für die 5-Punkte-Skala der Anteil an Personen je Antwortkategorie berichtet. Weitere Auswertungen wurden nicht vorgelegt.

Abkürzungen: ALB: Albumin; ALT: Alanin-Aminotransferase; AMA: Antimitochondriale Antikörper; ALP: Alkalische Phosphatase; AST: Aspartat-Aminotransferase; DB: doppelblind; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ELF: Enhanced Liver Fibrosis; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; ESS: Epworth Sleepiness Scale; LLN: Lower Limit of Normal; LTE: Langzeit-Verlängerungsstudie; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; MELD-Na: Model for End-Stage Liver Disease-Sodium; NRS: Numeric Rating Scale; PBC: Primär biliäre Cholangitis; PGI-C/-S: Patient Global Impressions Scale – Change/Severity; PRO: Patient-Reported Outcomes; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; TB: Gesamtbilirubin; UDCA: Ursodeoxycholsäure; ULN: Upper Limit of Normal.



Footnotes:

a. If receiving UDCA at randomization, continue throughout study participation

b. The Variable DB duration is an additional 52 weeks after end of Common DB (W104) or until the last completed W52 / V6 (W52), whichever occurs first

c. The LTE duration is 5 years after end of the DB period or until the patient's total treatment duration is 6 years, whichever occurs first

d. Safety follow-up 4 weeks after last dose of study drug

The statistical analyses of the Long-Term Extension period are not covered in this SAP.

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studienablaufs der Studie ELATIVE [3]

Protokolländerungen

Es wurden 4 Änderungen des Originalprotokolls (22.07.2020) vorgenommen. Es werden die für die Nutzenbewertung relevanten Protokolländerungen ab erstem Studieneinschluss in die Studie ELATIVE (24.09.2020) dargestellt.

Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie ELATIVE

| Amendment | Wesentliche Änderungen |
|--|--|
| Protokollversion 2 vom 11.12.2020 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.) | <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung bei der Studienrationale für den Einschluss von Personen des Einschlusskriteriums „Aufnahme von Patienten mit Zirrhose, die durch Elastographie identifiziert wurden“. • Aufnahme von Pruritus-PRO als Endpunkte. • Endpunkt „Klinische Ereignisse“: Entfernen der Teilkomponente „Progression zu einer histologischen Zirrhose bei Personen, die zu Studienbeginn nicht-zirrhotisch waren“. • Ausschluss von Personen mit vorhergehender Behandlung mit Seladelpar. • Dosis der Begleitmedikation sollte so weit wie möglich unverändert bleiben. |
| Protokollversion 3 vom 18.03.2022 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.) | <ul style="list-style-type: none"> • LVDB zu Visite 5 anstelle zu Visite 6, um einen Wechsel der Teilnehmenden in die LTE zu ermöglichen. • Neues Kriterium, um sicherzustellen, dass Teilnehmende mit einem moderat-fortgeschrittenen Risiko einer Progression bei klinischen Ereignissen in die Studie eingeschlossen werden (siehe Einschlusskriterien). • Hepatische Verletzung und Nierenverletzung als AESI definiert. |
| Protokollversion 4 vom 20.09.2022 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.) | <ul style="list-style-type: none"> • Der sekundäre Endpunkt „PBC Worst Itch NRS“ sollte bei Teilnehmenden mit einem Score von mind. 4 Punkten zu Baseline untersucht werden. • Analyse des Endpunkts „PBC Worst Itch NRS“ zu Woche 24 sowie Responderanalysen über die Zeit (bis zu Woche 52 und bis zu Woche 24). |

Abkürzungen: AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; DB: doppelblind; k. A.: keine Angabe; LVDB: Letzte Visite der DB-Phase; LTE: Langzeit-Verlängerungsstudie; NRS: Numeric Rating Scale; PBC: Primär biliäre Cholangitis; PRO: Patient-Reported Outcomes.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention

| Intervention | Kontrolle |
|--|---|
| <p>Elafibranor 1 × täglich Elafibranor 80 mg morgens vor dem Frühstück.</p> <p><u>Kriterien für den Abbruch der Studienmedikation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nach Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals muss im Interesse der/des Teilnehmenden die Einleitung einer gemäß Studienprotokoll verbotenen Standardtherapie erfolgen. Als Gründe werden genannt: <ul style="list-style-type: none"> ○ UE, SUE, AESI ○ Signifikante Änderung oder Verschlechterung bei Laborwerten ○ Krankheitsprogression • Erhalt nicht erlaubter Begleitmedikation • Weibliche Patienten: Schwangerschaft, Stillen bzw. wenn keine sichere Verhütungsmethode angewendet werden kann • Non-Compliance mit der Behandlung • Unkooperative/r Patient/in • Patientenwunsch | <p>Placebo Wie Intervention, ohne aktiven Wirkstoff.</p> |
| <p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ab mind. 2 Monate vor Screening und während der Studie: Thiazolidindione, Rosiglitazon, Pioglitazon, Fibrate. • Ab mind. 3 Monate vor Screening und während der Studie: Obeticholsäure (u. a. als Notfallmedikation definiert), Seladelpar, Budesonid und andere systemische Kortikosteroide (nur parenterale u. perorale regelmäßige Applikation), Azathioprin, Ciclosporin, Methotrexat, Mycophenolat, Pentoxifyllin, Alpha-Methyldopa, Natriumvalproat, Isoniazid, Nitrofurantoin, Amiodaron, Tamoxifen. • Ab mind. 12 Monate vor Screening: Antikörper oder Immuntherapie, die gegen Interleukine oder andere Zytokine oder Chemokine gerichtet sind. <p>Erlaubte Begleitmedikation Bei einer vor Studieneinschluss begonnenen Behandlung des Pruritus mit UDCA und/oder mit Statinen oder Ezetimib musste die Behandlung mit diesen Medikamenten nach Studieneinschluss mit stabiler Dosis fortgeführt werden (siehe Ausschlusskriterien in Tabelle 2).</p> <p><u>Notfallmedikation</u> Im Rahmen der „Blind Data Review Meetings“ wurde eine Übersicht der Notfallmedikation für PBC und Juckreiz vor der Entblindung erstellt, die jedoch nicht in den Studienunterlagen identifiziert werden konnte. Während der DB-Phase wurde keine Notfallmedikation für PBC angewandt.</p> | |

Abkürzungen: AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; PBC: Primär biliäre Cholangitis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UDCA: Ursodeoxycholsäure; UE: Unerwünschtes Ereignis.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie ELATIVE

| Studie ELATIVE Zusammenfassung der Endpunktbewertung | Kategorie | Berücksichtigung im Dossier des pU | Berücksichtigung in der Nutzen- bewertung |
|--|----------------|--|---|
| Mortalität | Mortalität | Ja | Ja |
| Biochemisches Ansprechen ¹⁾ : <ul style="list-style-type: none"> • ALP < 1,67 × ULN und • TB ≤ ULN und • ALP-Senkung ≥ 15 % | Morbidität | Ja | Nein ²⁾ |
| PBC Worst Itch NRS | | Ja | Ja |
| 5-D Itch | | Ja | Ja |
| EQ-5D-5L-VAS | | Ja | Ja |
| ESS | | Ja | Ja |
| PROMIS Fatigue Short Form 7a | | Ja | Ja |
| Klinische Ereignisse | | Nein | Ja |
| PBC-40 | Lebensqualität | Ja | Ja |
| Unerwünschte Ereignisse | Sicherheit | Ja | Ja |

¹⁾ Primärer Endpunkt.

²⁾ Der Endpunkt wird im Anhang der Nutzenbewertung dargestellt.

Abkürzungen: ALP: Alkalische Phosphatase; EQ-5D-5L-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; ESS: Epworth Sleepiness Scale; NRS: Numeric Rating Scale; PBC: Primär biliäre Cholangitis; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TB: Gesamtbilirubin; ULN: Upper Limit of Normal.

2.3.1 Mortalität

Der Endpunkt „Mortalität“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Todesfälle jeglicher Ursache wurden über die Sicherheit kontinuierlich ab der ersten bis zur letzten Studienvisite erhoben. Bei Abbruch der Studienmedikation nahmen die Teilnehmenden an den Visiten weiterhin teil. Zudem wurden Todesfälle als Teilkomponente des kombinierten Endpunkts „Klinische Ereignisse“ erfasst.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

Validität

Die Validität des Endpunkts „Mortalität“ wurde als valide eingeschätzt.

2.3.2 Morbidität

Biochemisches Ansprechen

Der Endpunkt „Biochemisches Ansprechen“ wird in der Nutzenbewertung nicht dargestellt, aber im Anhang abgebildet.

Operationalisierung

Beschreibung

Das biochemische Ansprechen auf die Behandlung zu Woche 52 gegenüber Baseline war als primärer Endpunkt definiert. Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der aus folgenden Teilkomponenten besteht:

- ALP < 1,67 × ULN (Upper Limit of Normal),
- TB ≤ ULN und
- ALP-Reduktion ≥ 15 %.

Die Auswertung der Proben erfolgte über ein Zentrallabor.

Neben der Auswertung des kombinierten Endpunkts war eine Darstellung der Einzelkomponenten vorgesehen.

Im Dossier werden Ergebnisse zu Woche 52 für den kombinierten Endpunkt und die Einzelkomponenten für die ITT-Population angegeben. Als supportive Analysen wird das biochemische Ansprechen mittels UK-PBC-Score und GLOBE-Score zu Woche 52 für die ITT-Population berichtet.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Die Erhebung von Laborparametern ist nicht unmittelbar patientenrelevant. Geeignete Studien zur Surrogatvalidierung des biochemischen Ansprechens bzw. des UK-PBC-Scores und GLOBE-Scores wurden nicht eingereicht.

Gemäß Modul 4 geben die im kombinierten Endpunkt erfassten Parameter Auskunft zum Therapieansprechen. In Leitlinien werden „Alkalische Phosphatase“ (ALP) und „Gesamtbilirubin“ (TB) für

eine Verlaufskontrolle beschrieben [1,2,7,12]. Die Schwellenwerte unterscheiden sich jedoch. Zudem bleibt die von der Patientin / dem Patienten wahrnehmbare Symptomatik unberücksichtigt und es lassen sich keine direkten Auswirkungen ableiten.

Validität

Die vom pU eingereichten Studien zur Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen den Parametern „Alkalische Phosphatase“ und „Gesamtbilirubin“ mit dem Gesamtüberleben bzw. dem Transplantatüberleben werden für eine Surrogatvalidierung als nicht geeignet angesehen. Gründe sind u. a. das Vorliegen von Studien mit einarmigen Studiendesign bzw. prospektive Kohortenstudien oder abweichende Responsekriterien von jenen in der Studie ELATIVE. Außerdem wird das Gesamtüberleben bzw. die Mortalität in der Studie ELATIVE bereits als eigenständiger Endpunkt erhoben. Eine Begründung, weshalb die Teilkomponente „Alkalischen Phosphatase“ in zwei unterschiedlichen Operationalisierungen („ALP < 1,67 × ULN“ und „ALP-Reduktion ≥ 15 %“) Bestandteil des kombinierten Endpunkts ist, konnte nicht identifiziert werden.

Aufgrund der unklaren Patientenrelevanz und der fehlenden Surrogatvalidierung wird der primäre Endpunkt nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt, aber im Anhang abgebildet.

PBC Worst Itch NRS

Der Endpunkt „PBC Worst Itch NRS“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die PBC Worst Itch Numeric Rating Scale (NRS) ist ein krankheitsspezifisches Instrument zur Messung der Intensität des Juckreizes. Eine Person beurteilt die Intensität ihres schlimmsten Juckreizes auf einer 11-stufigen Skala von „0“ (= kein Juckreiz) bis „10“ (= schlimmster Juckreiz vorstellbar) innerhalb der letzten 24 Stunden am Abend oder der letzten 7 Tage. Die Erhebung fand in der Studie ELATIVE bei jeder Visite sowie kontinuierlich jeden Abend mittels digitalem Patiententagebuch statt.

Gemäß Studienprotokoll wurden für den Baseline-Wert die täglichen Einträge im Patiententagebuch für einen Zeitraum von 14 Tagen gemittelt. Für beide 7-Tages-Intervalle war jeweils eine Erhebung an mindestens 4 Tagen notwendig, um einen Baseline-Score zu ermitteln. Gemäß SAP wurde post-Baseline der Mittelwert auf der Grundlage der verfügbaren Daten alle 28 Tage nach dem Tag der ersten Einnahme des Studienmedikaments berechnet.

Mit den Dossierunterlagen wurden Responderanalysen für eine Verbesserung oder Verschlechterung um ≥ 15 % für die ITT-Population eingereicht. Zusätzlich erfolgt die Darstellung der Auswertung der kontinuierlichen Daten mittels „Mixed Model for Repeated Measures“ (MMRM) bis Woche 52 und in Modul 4 zusätzlich die Darstellung des Hedges' g.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die Validität des Endpunkts wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt.

5-D Itch

Der Endpunkt „5-D Itch“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die „5-D Itch Scale“ (5-D Itch) ist ein Instrument zur Erfassung der Morbidität bei Personen mit Pruritus. Das Instrument besteht aus 5 Domänen: „Dauer“, „Grad“, „Richtung“, „Behinderung“ und „Verteilung“. Die Domänen „Dauer“, „Grad“ und „Richtung“ bestehen jeweils aus 1 Item, die Domäne „Behinderung“ besteht aus 4 Items. Alle Items dieser 4 Domänen werden anhand einer 5-Punkt-Likert-Skala gemessen. Die Domäne „Verteilung“ umfasst 16 potentielle Stellen, die von Juckreiz betroffen sein können. Die Anzahl der betroffenen Körperteile (Summe: 0–16) wird in 5 Kategorien geclustert: 0–2 = Punktzahl von 1; 3–5 = Punktzahl von 2; 6–10 = Punktzahl von 3; 11–13 = Punktzahl von 4; 14–16 = Punktzahl von 5. Der Bezugszeitraum war 2 Wochen.

Jede Domäne kann einen Wert von 1 bis 5 Punkten erreichen, die zu erreichende Gesamtpunktzahl liegt zwischen 5 und 25 Punkten. Höhere Punkte deuten auf einen stärkeren Pruritus hin.

Mit den Dossierunterlagen wurden für den Gesamtscore der 5-D Itch post hoc die Responderanalysen für eine Verbesserung oder Verschlechterung um $\geq 15\%$ für die ITT-Population eingereicht sowie Auswertungen der kontinuierlichen Daten mittels MMRM bis Woche 52. Mit den Dossierunterlagen werden zusätzlich Angaben zum Hedges' g eingereicht.

Für die Subdomänen waren vergleichbare Analysen nicht vorgesehen und wurden mit den Dossierunterlagen nicht eingereicht.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die Validität der 5-D Itch wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt.

Für die Subdomänen waren keine vergleichbaren Analysen wie für den Gesamtscore vorgesehen. Es liegen zudem keine post hoc durchgeführten Auswertungen in Modul 4 vor.

EQ-5D-5L-VAS

Der Endpunkt „EQ-5D-5L-VAS“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Mit der visuellen Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension 5-Level (EQ-5D-5L-VAS) bewerten die Teilnehmenden bezogen auf den aktuellen Tag den eigenen allgemeinen Gesundheitszustand auf einer Skala von „0“ (= schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand) bis „100“ (= besten vorstellbaren Gesundheitszustand).

Die Erhebung erfolgte bei den Studienvisiten vor Einnahme des Studienmedikaments.

Mit den Dossierunterlagen wurden Responderanalysen für eine Verbesserung oder Verschlechterung um $\geq 15\%$ für die ITT-Population eingereicht. Zusätzlich erfolgt die Darstellung der Auswertung der kontinuierlichen Daten mittels MMRM bis Woche 52 und in Modul 4 zusätzlich die Darstellung des Hedges' g.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die Validität der EQ-5D-5L-VAS wurde bereits in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bewertet und wird im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt.

ESS

Der Endpunkt „ESS“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die „Epworth Sleepiness Scale“ (ESS) ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Messung der Tagesschläfrigkeit anhand von 8 Alltagssituationen: 1) Im Stuhl sitzen und lesen; 2) Fernsehen; 3) Inaktiv bei einer Veranstaltung sitzend (Kino, Theater, Treffen); 4) Als Mitfahrer im Auto für mindestens eine Stunde ohne Pause; 5) Hinlegen nachmittags, wenn die Umstände es zulassen; 6) Während einer Unterhaltung; 7) Beim Sitzen nach dem Mittagessen; 8) In einem Auto, welches für ein paar Minuten an der Ampel hält.

Je Alltagssituation wird unterschieden zwischen keiner (= 0 Punkte), einer geringen (= 1 Punkt), einer mittleren (= 2 Punkte) und einer hohen (= 3 Punkte) Wahrscheinlichkeit einzuschlafen. Zur Auswertung des Fragebogens wird die Summe der Einzelantworten berechnet, d. h. der Gesamtwert kann zwischen 0 und 24 liegen.

Die ESS kann als ein diagnostisches Instrument eingesetzt werden, um Personen mit einem pathologischen Maß an Schläfrigkeit zu identifizieren. Gemäß ESS liegt bei Personen, die über 10 Punkte auf der Skala erreichen, eine pathologische Tagesschläfrigkeit vor; bei Personen bis maximal 10 Punkten wird die Tagesschläfrigkeit als gesund eingeordnet.

Mit den Dossierunterlagen wurden Responderanalysen für eine Verbesserung oder Verschlechterung um $\geq 15\%$ für die ITT-Population eingereicht. Zusätzlich erfolgt die Darstellung der Auswertung der kontinuierlichen Daten mittels MMRM bis Woche 52 und in Modul 4 zusätzlich die Darstellung des Hedges' g.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Tagesschläfrigkeit wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant angesehen.

Gemäß Modul 4 wird das Messinstrument zur Untersuchung der Tagesschläfrigkeit und der Auswirkung einer Fatigue auf die täglichen Aktivitäten eingesetzt.

Fatigue und Tagesschläfrigkeit können teilweise unterschiedliche Symptome beinhalten. Schläfrigkeit kann definiert sein als „Maß für die Tendenz einer Person, zu einem bestimmten Zeitpunkt zumindest kurzzeitig einzuschlafen“. Fatigue kann als „Mangel an Energie“ bezeichnet werden und durch organische, psychiatrische oder neurologische Erkrankungen verursacht sein [6,13]. Fatigue-spezifische Symptomatik kann durch für diese Symptomatik entwickelte Messinstrumente adäquater abgefragt werden. Im Rahmen der Studie ELATIVE wird Fatigue mittels PROMIS Fatigue Short Form 7a erhoben.

Mit den Dossierunterlagen wurden Responderanalysen für eine Verbesserung oder Verschlechterung um $\geq 15\%$ für die ITT-Population eingereicht. Zusätzlich erfolgt die Auswertung der kontinuierlichen Daten mittels MMRM bis Woche 52 und Angabe des Hedges' g.

Validität

Die Validität des Endpunkts „ESS“ wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt.

PROMIS Fatigue Short Form 7a

Der Endpunkt „PROMIS Fatigue Short Form 7a“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der „PROMIS Short Form v1.0 – Fatigue 7a“ ist ein Messinstrument zur Untersuchung der Fatigue. Er besteht aus 7 Items: „Allgemeine Müdigkeit“, „Starke Erschöpfung“, „Energierlosigkeit“, „Fatigue im Arbeitsumfeld“, „Klares Denken“, „Müdigkeit zum Baden oder Duschen“ und „Energie zur Anstrengung“. Die Patientinnen und Patienten bewerten ihre Symptome für die vorangegangenen 7 Tage. Jedes Item kann mit jeweils 1 bis 5 Punkten bewertet werden. 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 invers zu den ersten 6 Fragen, da diese die Abwesenheit von Fatigue erfasst. Somit bedeuten niedrigere Werte stets eine geringe Belastung, während höhere Werte eine höhere Belastung darstellen. Der Gesamtscore kann Werte von 7 bis 35 Punkten einnehmen.

Der Gesamtscore als Rohwert wird anschließend mittels einer Konvertierungstabelle in einen T-Score umgerechnet. Gemäß den Dossierunterlagen skaliert der T-Score den Rohwert in einen standardisierten Wert mit einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung von 10. Höhere Punktzahlen spiegeln eine Verschlechterung wider.

Mit den Dossierunterlagen wurden Responderanalysen für eine Verbesserung oder Verschlechterung um $\geq 15\%$ für die ITT-Population eingereicht. Zusätzlich erfolgt die Darstellung der Auswertung der kontinuierlichen Daten mittels MMRM bis Woche 52 und in Modul 4 zusätzlich die Darstellung des Hedges' g.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die Validität des Endpunkts „PROMIS Fatigue Short Form 7a“ wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und als valide angesehen.

Gemäß PROMIS-Manual sollte die Nutzung der „Response Scoring Pattern“, die auf Item-Level arbeitet, bevorzugt werden, da es akkurater misst und besser mit fehlenden Werten umgeht. Für die Studie ELATIVE werden hingegen die Scores mittels einer Konvertierungstabelle manuell umgewandelt.

Klinische Ereignisse

Der kombinierte Endpunkt „Klinische Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund unklarer Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Die Einzelkomponenten „Lebertransplantation“, „Unkontrollierte Aszites, die behandlungsbedürftig ist“ sowie „Hospitalisierung (aufgrund von Varizenblutung, hepatischer Enzephalopathie oder spontaner bakterieller Peritonitits)“ werden in der Nutzenbewertung dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der kombinierte Endpunkt „Klinische Ereignisse“ wurde in der Studie ELATIVE in der doppelblinden Studienphase erhoben. Ein Manual zur Beurteilung klinischer Ereignisse wurde mit den Dossierunterlagen vorgelegt, in dem eine zentrale Beurteilung der Ereignisse beschrieben wird.

Der Endpunkt besteht aus folgenden Teilkomponenten:

- MELD-Na > 14 bei Personen mit einem Baseline-Wert ≤ 12 .
- Lebertransplantation: mit einem MELD-Na > 15 für eine Lebertransplantation gelistet oder erhaltene Lebertransplantation (unabhängig vom Spendertyp).
- Unkontrollierte Aszites, die behandlungsbedürftig ist, definiert als
 - Notwendigkeit einer prophylaktischen Behandlung oder medikamentösen Behandlung zur Vorbeugung von Komplikationen sowie Beobachtung einer moderaten oder bestimm-
baren Aszites bei einer körperlichen Untersuchung.
 - Anwesenheit abdominalen Flüssigkeit, bestätigt durch abdominale Punktion und/oder
Bildgebung und Ausschluss anderer Ursachen für eine Aszites durch das ärztliche Prüf-
personal.
- Hospitalisierung aufgrund neuer oder wiederkehrender Ereignisse:
 - Varizenblutung
 - Hepatische Enzephalopathie definiert nach West-Haven-Kriterien/Conn-Score ≥ 2 und
 - neu diagnostizierte hepatische Enzephalopathie bzw. erneute Diagnose einer
hepatischen Enzephalopathie;
 - Abwesenheit anderer identifizierbarer Ursachen einer Änderung im neurologischen
Status nach Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals.
 - Spontane bakterielle Peritonitits, definiert als
 - Neu diagnostizierte oder erneut aufgetretene spontane bakterielle Peritonitits, die
eine Hospitalisierung erfordert.
 - Auswertung der Aszitesflüssigkeit ergibt entweder eine absolute polymorphnukleare
Leukozytenzahl ≥ 250 Zellen/mm³ ($0,25 \times 10^9/l$) oder positive Bakterien- oder Pilz-
kulturen ohne eine intraabdominale, chirurgisch behandelbare Infektionsquelle.
 - Klinisch vermutete spontane bakterielle Peritonitits ohne Flüssigkeitsanalyse, die
empirisch mit antimikrobieller Medikation behandelt wurde, wird nicht als Ereignis
für eine spontane bakterielle Peritonitits für den Endpunkt herangezogen.
- Tod: Es werden unterschiedliche Todesursachen beschrieben (leberbezogene Todesfälle,
(nicht-)kardiovaskuläre Todesfälle, Todesfälle unklarer Ursache).

Der Endpunkt wurde, gemäß SAP, deskriptiv für die ITT-Population zu Woche 52 ausgewertet.

Bewertung

Die Operationalisierung ist überwiegend nachvollziehbar. Personen mit einem MELD-Na > 15 werden dem Ereignis „Lebertransplantation“ zugeordnet, obwohl eine Lebertransplantation nicht unmittelbar erfolgt ist.

Patientenrelevanz

Damit ein kombinierter Endpunkt in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden kann, ist es erforderlich, dass die einzelnen Komponenten des Endpunkts zum einen patientenrelevant und zum anderen von ähnlicher Schwere sind. Der kombinierte Endpunkt „Klinische Ereignisse“ umfasst Endpunkte, die nicht unmittelbar patientenrelevant sind.

Der Score des „Model for End-Stage Liver Disease-Sodium“ (MELD-Na) wird zur Einschätzung der Krankheitsschwere und der Wahrscheinlichkeit des Überlebens bei einer Wartezeit auf eine Lebertransplantation berechnet [2]. Dieser umfasst die Parameter „Kreatinin“, „Bilirubin“, „International Normalized Ratio“ und „Serumnatriumspiegel“. Da es sich hierbei um Laborparameter handelt, die nicht unmittelbar patientenrelevant sind, und Lebertransplantation als patientenrelevanter Endpunkt im kombinierten Endpunkt umfasst ist, wird von einer Darstellung des MELD-Na abgesehen. Der MELD-Na-Score ist zudem Bestandteil der Operationalisierung der Einzelkomponente „Lebertransplantation“.

„Lebertransplantation“, „Unkontrollierte Aszites“, „Hospitalisierung (aufgrund neuer oder wiederkehrender Varizenblutung, hepatischer Enzephalopathie oder spontaner bakterieller Peritonitis)“ und „Todesfälle“ werden in der vorliegenden Indikation als patientenrelevante Endpunkte angesehen. „Todesfälle“ werden wie in Kapitel 2.3.1 beschrieben dargestellt.

Validität

Für die Auswahl der Teilkomponenten des Endpunkts „Klinische Ereignisse“ konnte in den Dossierunterlagen keine Rationale identifiziert werden.

Personen mit einem MELD-Na > 15 werden dem Ereignis „Lebertransplantation“ zugeordnet, obwohl diese nicht unmittelbar erfolgt ist. Der MELD-Na-Score ist bereits eine Teilkomponente des Endpunkts „Klinische Ereignisse“, in der Operationalisierung „MELD-Na > 14 bei Personen mit einem Baseline-Wert ≤ 12“. Inwieweit eine Doppelerhebung vorliegt bzw. eine Abgrenzung beider Operationalisierungen vorliegt ist unklar.

2.3.3 Lebensqualität

PBC-40

Der Endpunkt „PBC-40“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Fragebogen „PBC-40“ ist ein krankheitsspezifisches Instrument zur Messung der Lebensqualität bei Personen mit PBC. Der patientenberichtete Fragebogen besteht aus 40 Items in 6 Domänen und wird anhand einer 5-stufigen Skala (von „überhaupt nicht“ bis „immer“) beantwortet:

- Generelle Symptome (7 Items)
- Juckreiz (3 Items)
- Fatigue (11 Items)
- Kognitive Funktion (6 Items)
- Soziale Funktion (10 Items)
- Emotionale Funktion (3 Items)

Der Bezugszeitraum des PBC-40 beträgt die vergangenen 4 Wochen.

Zur Auswertung werden den Item-Antworten sogenannte Score-Punkte zugeordnet (von 1 = „überhaupt nicht“ bis 5 = „immer“). Die Score-Punkte können dann zu den jeweiligen Domänenscores aufsummiert werden, wobei ein Domänenscore nur bei einer Beantwortung von mindestens 50 % der Items vorgesehen war. Eine Berechnung des Gesamtscores erfolgt nicht. Je höher der Wert, desto geringer ist die Lebensqualität.

Für die 6 Domänen werden im Dossier sowohl die Veränderung zu Baseline als auch Responderanalysen zur Verschlechterung und Verbesserung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite zu Woche 52 berichtet. Zusätzlich erfolgt die Darstellung der Auswertung der kontinuierlichen Daten mittels MMRM bis Woche 52 und in Modul 4 zusätzlich die Darstellung des Hedges' g

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die Validität des Endpunkts „PBC-40“ wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Als unerwünschtes Ereignis (UE) galt jedes neu auftretende oder sich verschlechternde medizinische Ereignis. Bereits bestehende Erkrankungen, bei denen eine Verschlechterung beobachtet wurde, sollten als UE erfasst werden. Die Erfassung von UE erfolgte mittels „Medical Dictionary for Regulatory Activities“ (MedDRA), Version 26.0.

Die Erfassung von „Treatment-Emergent Adverse Events“ erfolgte ab Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Wechsel in die Nachbeobachtungsstudie oder bei vorzeitigem Abbruch der Studienmedikation bis zu 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation während der doppelblinden Studienphase. Ereignisse, die sich vor Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation ereignet haben und sich ab Erhalt der Studienmedikation verschlimmerten bzw. aufgrund derer die Einnahme der Studienmedikation abgebrochen werden musste, wurden als UE erfasst.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden wie folgt definiert:

- Tödlich,
- lebensbedrohlich,
- führen zu Hospitalisierung oder Verlängerung der Hospitalisierung,
- führen zu dauerhafter oder signifikanter Invalidität oder
- führen zu einer angeborenen Anomalie oder einem Geburtsfehler.

Gemäß Studienunterlagen erfolgte eine studienindividuelle Schweregradeinteilung:

- Leicht: Wahrnehmung von Anzeichen oder Symptomen, die jedoch leicht zu tolerieren sind und nur geringfügige Irritationen hervorrufen, die nicht zu einer Beeinträchtigung der normalen Aktivitäten führen. Die Symptome erfordern keine Behandlung oder medizinische Untersuchung; Anzeichen und Symptome sind vorübergehend.
- Mittelschwer: Die Ereignisse sind für die betroffene Person wenig belastend oder besorgniserregend. Eine Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten ist möglich. Diese lassen sich aber in der Regel durch einfache therapeutische Maßnahmen verbessern; mittelschwere Erlebnisse können eine gewisse Beeinträchtigung der Funktionsfähigkeit verursachen.

- **Schwer:** Die Ereignisse unterbrechen die normalen täglichen Aktivitäten der betroffenen Person und erfordern in der Regel eine systemisch-medikamentöse oder eine andere Behandlung; sie sind in der Regel beeinträchtigend.

Der pU gibt keine Begründung an, weshalb diese studieneigene Klassifizierung gewählt wurde und warum diese Beeinträchtigungen im Anwendungsgebiet als schwer anzusehen sind.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) waren wie folgt definiert:

- Kreatinphosphokinase-Erhöhung von schwerer Intensität oder solche, die zum dauerhaften Absetzen der Studienmedikament führen.
- Symptome einer Muskelverletzung von schwerer Intensität:
 - 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:
 - Abdominaler Schmerz
 - Verstopfung
 - Diarrhö
 - Übelkeit
 - Verminderter Appetit
 - Erbrechen
 - Akute Cholezystitis
 - Akute Bauchspeicheldrüsenentzündung
- Fatigue und Asthenie von schwerer Intensität
- Erhöhungen des Serumkreatinins, das vom Schweregrad als schwer angesehen wird oder zum dauerhaften Absetzen des Studienmedikaments führt.
- Nierenschädigungsereignisse von mittlerer oder schwerer Intensität:
 - Nierenschädigung
 - Nierenversagen
 - Beeinträchtigung der Nierenfunktion
 - Nierenkolik
- Neurologische Anomalien von mittlerer bis schwerer Intensität:
 - Tremor
 - Ataxie
 - Faszikulationen
- Parkinson-Krankheit oder Parkinsonismus
- Periphere Ödeme von mittlerer bis schwerer Intensität
- Gewichtszunahme um mehr als 5 % gegenüber Studienbeginn
- Schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse (MACE):
 - Nicht-tödlicher Myokardinfarkt / Instabile Angina pectoris
 - Nicht-tödlicher Schlaganfall
 - Instabile Angina pectoris
 - Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz
 - Koronare Revaskularisation (Bypass oder perkutane Koronarintervention)
- Schwangerschaft und Ausgang der Schwangerschaft

Alle AESI, bis auf „Schwangerschaft“ und „Ausgang der Schwangerschaft“, werden mittels MedDRA-Abfragen und Preferred Terms erfasst. „Schwangerschaft“ wird anhand eines positiven Schwangerschaftstest erfasst und im Case Report Form dokumentiert, während „Ausgang der Schwangerschaft“ mittels Systemorganklasse und/oder Preferred Term dokumentiert wird.

Eine Darstellung der UE, SUE, schweren UE, AESI und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, war ab Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation bis Woche 52 sowie zum Ende der variablen doppelblinden Studienphase (mindestens 52 Wochen, bis zu 104 Wochen) für die Sicherheitspopulation vorgesehen.

Bewertung

Die Operationalisierung für UE, SUE und AESI ist nachvollziehbar.

Zur studienspezifischen Operationalisierung der Schweregradeinteilung bzw. insbesondere der schweren UE wurde keine Begründung vorgelegt. Die Operationalisierung kann nicht in Gänze nachvollzogen werden (siehe Validität).

Patientenrelevanz

Die Patientenrelevanz von Laborparametern ist unklar.

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die Erhebung von UE, SUE und AESI wird in der vorliegenden Studie überwiegend als valide eingeschätzt.

Eine Auswertung der UE-Gesamtraten abzüglich von Ereignissen der Grunderkrankung war jedoch nicht vorgesehen.

Zur Erhebung von schweren UE ergeben sich Einschränkungen, da durch das Fehlen eindeutiger Begründungen und näherer Ausführungen unklar ist, wie reliabel und valide die vorliegende Operationalisierung ist. So werden bspw. regelhafte Einzelaspekte beschrieben, jedoch sind diese vage formuliert (bspw. „Regelhafte Erfordernis einer systemisch-medikamentösen oder anderen Behandlung“, d. h. zusammengefasst; regelhafte Erfordernis irgendeiner Behandlung) und Abweichungen von der Regel sind nicht definiert.

2.3.5 Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie ELAVITE – DB-Phase

| Studienphase Endpunkt | DB-Phase ¹⁾ | | | | | | Variable DB-Phase ²⁾ | | | EOT ³⁾ | Sicherheit ⁴⁾⁵⁾ |
|----------------------------------|------------------------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------------------------------|------------|--------------------|--|----------------------------|
| | Baseline (V1) W0 | V2 W4 | V3 W13 | V4 W26 | V5 W39 | V6 W52 | V7 W78 | V8 W104 | LVDB ⁶⁾ | 16–30 Tage nach letzter Einnahme der Studien- medikation | W65 u. W91 |
| Mortalität ⁷⁾ | kontinuierlich | | | | | | | | | | |
| PBC Worst Itch NRS ⁸⁾ | x | | | | | | x | x | x | x | |
| 5-D Itch | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | |
| EQ-5D-5L-VAS | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | |
| ESS | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | |
| PROMIS Fatigue Short Form 7a | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | |
| PBC-40 | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | |
| Klinische Ereignisse | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | |
| Unerwünschte Ereignisse | kontinuierlich | | | | | | | | | | |

¹⁾ Alle Patientinnen und Patienten sollten in der DB-Phase für 52 Wochen beobachtet werden.

²⁾ Die Patientinnen und Patienten wurden in der variablen DB-Phase weiter beobachtet bis die zuletzt eingeschlossene Person an der Studienvsiste zu Woche 52 teilnahm bzw. bis die gesamte Studiendauer 104 Wochen betrug.

³⁾ Bei vorzeitigem Abbruch der Studienmedikation während der DB-Phase wurde die EOT-Vsiste 16–30 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation durchgeführt.

⁴⁾ Telefonischer Kontakt erfolgte alle 26 Wochen abwechselnd, beginnend 13 Wochen nach Vsiste 6 in der DB-Periode.

⁵⁾ Teilnehmende nahmen, nach vorzeitigem Abbruch der Studienmedikation, an den Vsiten 6–8 teil.

⁶⁾ Nachdem die zuletzt eingeschlossene Person Vsiste 5 abschloss, nahmen die anderen Personen, die bis dahin an den Vsiten 6–8 (bis Woche 104) teilnahmen, zum nächstmöglichen Zeitpunkt an der LVDB teil. Personen ohne Vsiste 6 sollten spätestens 13 Wochen nachdem die zuletzt eingeschlossene Person Vsiste V5 abgeschlossen hat, an der LVDB teilnehmen. Für diese Personen viel Vsiste 6 mit LVDB zusammen, um den Übergang in die offene Studienphase zu erleichtern.

⁷⁾ Über die Sicherheit erhoben.

⁸⁾ In der gemeinsamen DB-Phase fand die Erhebung täglich mittels eines elektronischen Patiententagebuchs statt, in der variablen DB-Phase alle 7 Tagen.

Abkürzungen: DB: doppelblind; EOT: End of Study; EQ-5D-5L-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; ESS: Epworth Sleepiness Scale; LTE: Langzeit-Verlängerungsstudie; LVDB: Letzte Vsiste der DB-Phase; NRS: Numeric Rating Scale; PBC: Primäre biliäre Cholangitis; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; V: Vsiste; W: Woche.

2.4 Statistische Methoden

Analysepopulationen

- Intention-to-Treat (ITT)-Population: Alle randomisierten Patientinnen und Patienten.
- Sicherheitspopulation: Alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der doppelblinden Studienphase erhalten haben, unabhängig von der Behandlungszuweisung. Auswertung erfolgt gemäß der erhaltenen Medikation.

In der vorliegenden Studiensituation stimmen Sicherheits- und ITT-Population überein.

Präspezifizierte Subgruppenanalysen

Es waren deskriptive Subgruppenanalysen für den Endpunkt „PBC Worst Itch NRS“ für Teilnehmende mit einem Score ≥ 4 bis zum Ende der gemeinsamen doppelblinden Studienphase (Woche 52) präspezifiziert:

- Alter zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Abstammung (weiß; andere (definiert als amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas, asiatisch, schwarz oder afro-amerikanisch))
- UDCA-Behandlung zu Baseline (ja; nein)
- ALP zu Baseline $> 3 \times$ ULN (ja; nein)
- TB zu Baseline $> \text{ULN}$ (ja; nein)
- Geographische Region (Europa; Nordamerika; Lateinamerika; andere (inkl. Türkei, Südafrika))
- ALP $> 3 \times \text{ULN}$, TB $> \text{ULN}$ zu Baseline (ja; nein)
- PBC Worst Itch NRS ≥ 4 zu Baseline, gemittelt über die 14 Tage vor Randomisierung (ja; nein); bei inkorrekt stratifizierter Teilnehmerpopulation bei der Randomisierung wird der gemessene Wert der Screening-Visite verwendet.

Es wurden keine Interaktionstests für Subgruppenanalysen vorgelegt und keine weiteren Subgruppenanalysen zu anderen Endpunkten eingereicht.

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Für die Endpunktkategorien „Mortalität“ und „Sicherheit“ werden gemäß Präspezifizierung adjustierte p-Werte dargestellt, berechnet mittels exaktem Cochran-Mantel-Haenszel-Test unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren („ALP $> 3 \times \text{ULN}$ “, „TB $> \text{ULN}$ “ (ja; nein) und „PBC Worst Itch NRS ≥ 4 “ (ja; nein)). Das relative Risiko dieser Endpunkte wurde unter Verwendung der Normalapproximation post hoc für Modul 4 berechnet; es wird der nicht-adjustierte Effektschätzer berichtet. Andere Analysen wurden nicht vorgelegt.

Für den Endpunkt „Klinische Ereignisse“ war eine deskriptive Auswertung vorgesehen. Effektschätzer wurden nicht vorgelegt.

Für die Endpunkte „PBC Worst Itch NRS“, „5-D Itch“, „ESS“, „EQ-5D-5L-VAS“, „PROMIS Fatigue Short Form 7a“ und „PBC-40“ wurden Auswertungen mittels MMRM präspezifiziert und durchgeführt. Post hoc erfolgten für die genannten Endpunkte außerdem mehrere Responderanalysen, die mit dem Dossier eingereicht wurden, jedoch aufgrund von Unklarheiten in der Operationalisierung nicht berücksichtigt werden (s. Abschnitt „Einschätzung der statistischen Auswertungen“).

MMRM (präspezifiziert und post hoc)

Die Auswertung der kontinuierlichen Daten mittels MMRM unterscheidet sich zwischen den im SAP präspezifizierten Analysen und denen aus Modul 4.

- In Modul 4 basieren die Analysen, anders als im SAP präspezifiziert, nicht auf der ITT-Population. Es gingen nur Personen in die Analyse ein, mit mindestens einem Baseline- und einem post-Baseline-Wert (geringer Anteil an Personen der ITT-Population von ca. 3 % im Interventions- und 5 % im Kontrollarm). Zudem wurde für Modul 4 die Patientin / der Patient als zufälliger Effekt in die Analyse mit aufgenommen. Eine Begründung für die geringe Abweichung wurden nicht dargelegt.
- Die präspezifizierten MMRM-Auswertungen wurden im Studienbericht, jedoch nicht mit Modul 4, eingereicht; erstere werden in der Nutzenbewertung gegenüber den Auswertungen in Modul 4 bevorzugt herangezogen.

Responderanalysen (post hoc)

Es liegen mehrere post hoc durchgeführte Responderanalysen für eine einmalige Verbesserung/ Verschlechterung um $\geq 15\%$ der jeweiligen Skalenspannweite für die Endpunkte „PBC Worst Itch NRS“, „5-D Itch“, „ESS“, „EQ-5D-5L-VAS“, „PROMIS Fatigue Short Form 7a“ und „PBC-40“ in der ITT-Population vor. Diesbezüglich bestehen jedoch wesentliche Unklarheiten zur Operationalisierung:

- Für alle Endpunkte: Da die Berechnung des relativen Risikos gemäß Modul 4 anhand der jeweils größten Veränderung gegenüber Baseline erfolgen soll, scheinen die Analysen Responder variabel, d. h. zu jeglichem Zeitpunkt bis Woche 52, zu berücksichtigen.
- Für den Endpunkt „PBC Worst Itch NRS“: Es ist unklar, ob punktuelle, d. h. zu einzelnen Visiten erfasste, oder über einen Zeitraum von jeweils 4 Wochen gemittelte Werte in die Responderanalysen einfließen.

Fehlende Werte und Daten-Imputation

MMRM

Bei der präspezifizierten Auswertung der kontinuierlichen Daten mittels MMRM wurden fehlende Werte unter der Annahme „Missing at Random“ (MAR) modell-inhärent in den MMRM-Analysen mitberücksichtigt. Dagegen wird der Umgang mit fehlenden Werten bei der MMRM-Auswertung für Modul 4 nicht erläutert. Es ist unklar, ob fehlende Werte gemäß SAP in den Analysen berücksichtigt wurden oder ob ggf. Imputationsstrategien angewandt wurden.

Responderanalysen

Gemäß Modul 4 wurden für die Responderanalysen der Endpunkte „PBC Worst Itch NRS“, „5-D Itch“, „ESS“, „EQ-5D-5L-VAS“, „PROMIS Fatigue Short Form 7a“ und „PBC-40“ Teilnehmende berücksichtigt, wenn mindestens 1 Wert zu Studienbeginn verfügbar war. Es wurde eine Non-Responder-Imputation verwendet, wenn nach Studienbeginn Erhebungen fehlten, um das Ansprechen zu beurteilen.

Einschätzung der statistischen Auswertungen

Für das Modul 4 wurden post hoc für die Endpunkte „Mortalität“ und „Unerwünschte Ereignisse“ das nicht-adjustierte relative Risiko unter Annahme der Normalapproximation berechnet. Es erfolgte keine Adjustierung nach den Stratifizierungsfaktoren „ALP $> 3 \times$ ULN“, „TB $>$ ULN“ (ja; nein) und „PBC Worst Itch NRS ≥ 4 “ (ja; nein). Der p-Wert wurde hingegen mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren berechnet. Da keine Berechnung eines adjustierten relativen Risikos eingereicht wurde, werden das nicht nicht-adjustierte

relative Risiko sowie der adjustierte p-Wert nach Stratifizierungsfaktoren in der Nutzenbewertung berichtet. Aufgrund der statistisch nicht signifikanten Ergebnisse bei Mortalität und den Gesamtraten der Sicherheitsendpunkte ist diese Limitation in diesem Fall vernachlässigbar.

Die für das Modul 4 post hoc berechneten Responderanalysen der Endpunkte „PBC Worst Itch NRS“, „5-D Itch“, „ESS“, „EQ-5D-5L-VAS“, „PROMIS Fatigue Short Form 7a“ und „PBC-40“ werden in der vorliegenden Nutzenbewertung aufgrund von Unklarheiten in der Operationalisierung nicht berücksichtigt. Die Angaben in Modul 4 deuten darauf hin, dass eine Auswertung zur Verbesserung/ Verschlechterung um mindestens 15 % der Skalenspannweite Responder zu jeglichem Zeitpunkt bis Woche 52 berücksichtigten. Rein punktuelle Veränderungen zu einem beliebigen Zeitpunkt werden im Kontext des vorliegenden Anwendungsgebiets als nicht relevant und methodisch für das Anwendungsgebiet als nicht sachgerecht eingeschätzt. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um eine langsam progrediente Erkrankung, bei der die Auswertung unter Berücksichtigung eines längeren Zeitverlaufs gegenüber einer Auswertung nur zu einem Erhebungszeitpunkt bevorzugt wird. Die Auswertung der kontinuierlichen Daten mittels MMRM wird daher und aufgrund der unklaren Operationalisierung der Responderanalysen bevorzugt. Die in Modul 4 vorgelegten Auswertungen der kontinuierlichen Daten der Endpunkte mittels MMRM erfolgten nicht anhand der ITT-Population (geringe Abweichung von ca. 3–5 % der Teilnehmenden). Der Umgang mit fehlenden Werten ist unklar. Die präspezifizierten MMRM-Auswertungen für die ITT-Population unter modell-inhärenter MAR-Annahme werden demnach – soweit beurteilbar – als adäquater bewertet und für die Nutzenbewertung herangezogen. Es liegen für diese Analysen keine Ergebnisse zum Hedges' g vor.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie ELATIVE

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppeneinteilung | Verblindung Patientin/Patient | Verblindung Behandlungsperson | Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte | Verzerrungspotential auf Studienebene |
|---------|---|----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---|--|---------------------------------------|
| ELATIVE | Ja | Ja | Ja | Ja ¹⁾ | Nein | Nein ²⁾ | Niedrig |

¹⁾ Studienpersonal war u. a. bezüglich der ALP- und GGT-Werte verblindet.

²⁾ Zu Baseline konnten im Interventionsarm gegenüber dem Kontrollarm Imbalancen bei dem medianen ALP-Wert (Intervention: 297 u/l; Kontrolle: 254 u/l), der Bestandteil des Stratifizierungsfaktors war, sowie beim GGT-Wert (Intervention: 162 u/l; Kontrolle: 146 u/l) beobachtet werden. Inwieweit die beschriebenen Imbalancen durch die geringen Fallzahlen bedingt sind ist unklar. Es wird jedoch auf Studienebene von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen.

Abkürzungen: ALP: Alkalische Phosphatase; GGT: Gamma-Glutamyl-Transferase.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie ELATIVE

| Endpunkt | Verblindung adäquat | ITT adäquat | Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte | Verzerrungspotential |
|------------------------------|---------------------|--------------------|---|--|----------------------|
| Mortalität | Ja | Ja | Nein | Nein | Niedrig |
| PBC Worst Itch NRS | Ja | Hoch ¹⁾ | Nein | Unklar ²⁾ | Hoch |
| 5-D Itch | Ja | Ja | Nein | Unklar ²⁾ | Unklar |
| EQ-5D-5L-VAS | Ja | Ja | Nein | Nein | Niedrig |
| ESS | Ja | Ja | Nein | Unklar ²⁾ | Unklar |
| PROMIS Fatigue Short Form 7a | Ja | Ja | Nein | Unklar ²⁾ | Unklar |
| Klinische Ereignisse | Ja | Ja | Nein | Nein | Niedrig |
| PBC 40 | Ja | Ja | Nein | Unklar ²⁾ | Unklar |
| Unerwünschte Ereignisse | Ja | Ja | Nein | Nein | Niedrig |

¹⁾ Auswertungen wurden anhand der ITT-Population mittels MMRM unter MAR-Annahme vorgenommen. Fehlende Werte wurden im Modell berücksichtigt. Der Anteil von jeweils 26 % an fehlenden Werten in beiden Armen lässt sich nicht allein durch den Abbruch der Studienmedikation erklären (Elafibranor: n = 12 (11,0 %) vs. Placebo: n = 6 (11,3 %)). Weitere Auswertungen anhand von Sensitivitätsanalysen für die ITT-Population konnten nicht identifiziert werden. Inwieweit der Umgang mit fehlenden Werten unter Berücksichtigung der MAR-Annahme im MMRM geeignet ist, kann nicht beurteilt werden, sodass sich ein hohes Verzerrungspotential ergibt.

²⁾ Es liegen Imbalancen zwischen den Behandlungsarmen bei der im Verlauf der Studie eingenommenen Analgetika vor (Unterschied ca. 26 %; Intervention: n = 65 (60,2 %); Kontrolle: n = 19 (35,8 %)), die bereits bei der Vorbehandlung mit Analgetika vor Studienschluss bestanden (Anteil im Interventionsarm um ca. 10 % höher gegenüber dem Kontrollarm). Inwieweit sich ein Verzerrungspotential bei den PRO-Erhebungen durch die beobachtete Imbalance beim begleitenden Analgetika-Einsatz ergibt, kann abschließend nicht beurteilt werden.

Abkürzungen: EQ-5D-5L-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; ESS: Epworth Sleepiness Scale; ITT: Intention to Treat; MAR: Missing at Random; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; NRS: Numeric Rating Scale; PBC: Primär biliäre Cholangitis; PRO: Patient-Reported Outcomes; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

Es werden die Ergebnisse der doppelblinden Studienphase der Studie ELATIVE dargestellt. Insgesamt wurden 244 Personen gescreent, wovon 161 Personen in die Studie eingeschlossen wurden; 108 Personen wurden in die Interventionsgruppe „Elafibranor 80 mg“ randomisiert, 53 Personen in die Kontrollgruppe „Placebo“.

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Tabelle 9: Allgemeine Angaben; Studie ELATIVE (finaler DS: 01.06.2023)

| Studie ELATIVE Allgemeine Angaben | Elafibranor N = 108 | Placebo N = 53 |
|---|--------------------------------|---------------------------|
| ITT-Population ¹⁾ , n (%) | 108 (100) | 53 (100) |
| Sicherheitspopulation, n (%) | 108 (100) | 53 (100) |
| Gemeinsame DB-Phase (Woche 52)²⁾ | | |
| Abschluss der gemeinsamen DB-Phase (Woche 52), n (%) | 99 (91,7) | 49 (92,5) |
| Abbruch der Studie vor Woche 52, n (%) | 9 (8,3) | 4 (7,5) |
| Aufgrund von | | |
| Entzug der Einverständniserklärung | 4 (3,7) | 1 (1,9) |
| UE | 3 (2,8) | 1 (1,9) |
| Entscheidung Ärztin/Arzt | 1 (0,9) | 2 (3,8) |
| Tod | 1 (0,9) | 0 |
| Behandlung abgeschlossen (Woche 52), n (%) | 96 (88,9) | 47 (88,7) |
| Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%) | 12 (11,1) | 6 (11,3) |
| Aufgrund von: | | |
| UE | 10 (9,3) | 4 (7,5) |
| Entscheidung Ärztin/Arzt | 2 (1,9) | 1 (1,9) |
| Mediane Behandlungsdauer, Wochen (min; max) | 52,14 (1,1; 59,0) | 52,0 (2,3; 54,3) |
| Mediane Beobachtungsdauer, Wochen (min; max) | k. A. | k. A. |
| Gesamte DB-Phase (bis max. Woche 104)³⁾ | | |
| Abschluss der gesamten DB-Phase (bis max. Woche 104), n (%) | 94 (87,0) | 46 (86,8) |
| Abbruch der Studie vor Ende der gesamten DB-Phase, n (%) | 14 (13,0) | 7 (13,2) |
| Aufgrund von | | |
| Entzug der Einverständniserklärung | 6 (5,6) | 3 (5,7) |
| UE | 4 (3,7) | 1 (1,9) |
| Entscheidung Ärztin/Arzt | 2 (1,9) | 2 (3,8) |
| Tod | 2 (1,9) | 0 |
| andere | 0 | 1 (1,9) |
| Behandlung abgeschlossen (bis max. Woche 104), n (%) | 93 (86,1) | 45 (84,9) |
| Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%) | 15 (13,9) | 8 (15,1) |
| Aufgrund von: | | |
| UE | 11 (10,2) | 4 (7,5) |
| Entscheidung Ärztin/Arzt | 3 (2,8) | 1 (1,9) |
| Entzug der Einverständniserklärung | 1 (0,9) | 3 (5,7) |
| Mediane Behandlungsdauer, Wochen (min; max) | 63,1 (1,1; 104,1) | 61 (2,3; 106,0) |
| Mediane Beobachtungsdauer, Wochen (min; max) | k. A. | k. A. |

¹⁾ Definition, siehe Kapitel 2.4.

²⁾ Die gemeinsame DB-Phase umfasst den Zeitraum Baseline (Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation) und Visite 6 zu Woche 52.

³⁾ Die gesamte DB-Phase (gemeinsame und variable DB-Phase) umfasst den Zeitraum Baseline (Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation) und Zeitpunkt der letzten Studienvisite zu Woche 52 der zuletzt eingeschlossenen Person oder einer Studiendauer von höchstens 104 Wochen (je nachdem was als erstes zutrifft).

Abkürzungen: DB: doppelblind; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie ELATIVE, ITT-Population

| Studie ELATIVE Charakterisierung der Studienpopulation | Elafibranor N = 108 | Placebo N = 53 |
|---|---|--|
| <i>Alter (Jahre)</i> MW (SD) Median (min; max) | 57,5 (8,4) 58,0 (38,0; 75,0) | 56,4 (9,3) 56,0 (36,0; 76,0) |
| <i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i> < 65 Jahre ≥ 65 Jahre | 83 (76,9) 25 (23,1) | 43 (81,1) 10 (18,9) |
| <i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich | 6 (5,6) 102 (94,4) | 1 (1,9) 52 (98,1) |
| <i>Abstammung (genetisch), n (%)</i> weiß schwarz oder afro-amerikanisch asiatisch amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas andere nicht berichtet | 101 (93,5) 2 (1,9) 1 (0,9) 0 3 (2,8) 1 (0,9) | 46 (86,8) 0 3 (5,7) 1 (1,9) 2 (3,8) 1 (1,9) |
| <i>Region, n (%)</i> Europa Nordamerika Lateinamerika und andere | 41 (38,0) 41 (38,0) 26 (24,1) | 15 (28,3) 28 (52,8) 10 (18,9) |
| <i>BMI (kg/m²)</i> n (%) MW (SD) Median (min; max) | 108 (100) 26,6 (5,4) 25,5 (16,4; 48,0) | 52 (98,1) 28,2 (6,8) 27,4 (14,5; 53,5) |
| Krankheitsmerkmale | | |
| <i>Frühere Obeticholsäure-Behandlung, n (%)</i> Ja Nein | 8 (7,4) 100 (92,6) | 5 (9,4) 48 (90,6) |
| <i>Zeit seit PBC-Diagnose (Jahre)</i> MW (SD) Median (min; max) | 7,9 (5,9) 6,5 (1,0; 33,0) | 8,3 (6,8) 6,0 (1,0; 28,0) |
| <i>PBC Worst Itch NRS</i> MW (SD) Median (min; max) | 3,29 (2,77) 2,79 (0,00; 9,75) | 3,20 (2,87) 2,43 (0,00; 8,00) |
| <i>PBC Worst Itch NRS ≥ 4¹⁾²⁾, n (%)</i> Ja Nein | 44 (40,7) 64 (59,3) | 22 (41,5) 31 (58,5) |

| Studie ELATIVE Charakterisierung der Studienpopulation | Elafibranor N = 108 | Placebo N = 53 |
|--|---|--|
| <i>ALP (u/l)</i> MW (SD) Median (min; max) | 321,3 (121,9) 296,5 (165,0; 833,0) | 323,1 (198,6) 254,0 [151,0; 1.398,0] |
| <i>TB (µmol/l)</i> MW (SD) Median (min; max) | 9,71 (5,13) 7,90 (3,00; 30,1) | 9,41 (4,99) 8,00 (2,60; 29,0) |
| <i>Alanin-Aminotransferase (u/l)</i> MW (SD) Median (min; max) | 49,3 (29,4) 45,0 (13,0; 153,0) | 50,3 (38,7) 38,0 (11,0; 188,0) |
| <i>Aspartat-Aminotransferase (u/l)</i> MW (SD) Median (min; max) | 45,0 (24,2) 37,0 (14,0; 138,0) | 47,2 (32,8) 38,0 (14,0; 203,0) |
| <i>Gamma-Glutamyl-Transferase (u/l)</i> MW (SD) Median (min; max) | 213,3 (186,1) 161,5 (13,0; 1029,0) | 220,0 (220,3) 146,0 (18,0; 891,0) |
| <i>ALB (g/l)</i> MW (SD) Median (min; max) | 43,4 (3,0) 44,0 (36,0; 50,0) | 44,6 (3,0) 44,0 (36,0; 51,0) |
| <i>ALP > 1,67 × ULN, n (%)</i> Ja Nein ³⁾ | 105 (97,2) 3 (2,8) | 50 (94,3) 3 (5,7) |
| <i>ALP > 3 × ULN oder TB > ULN²⁾, n (%)</i> Ja Nein | 43 (39,8) 65 (60,2) | 21 (39,6) 32 (60,4) |
| <i>TB > ULN, n (%)</i> Ja Nein | 4 (3,7) 104 (96,3) | 2 (3,8) 51 (96,2) |
| <i>ALB > LLN, n (%)</i> Ja Nein | 0 108 (100) | 0 53 (100) |
| <i>TB > ULN oder ALB < LLN, n (%)</i> Ja Nein | 4 (3,7) 104 (96,3) | 2 (3,8) 51 (96,2) |
| <i>TB > 0,6 × ULN, n (%)</i> Ja Nein | 27 (25,0) 81 (75,0) | 13 (24,5) 40 (75,5) |
| <i>Transiente Elastographie (Fibroscan), n (%)</i> Ja Nein | 104 (96,3) 4 (3,7) | 50 (94,3) 3 (5,7) |
| <i>Lebersteifigkeit (kPa) bei Studienbeginn</i> n (%) MW (SD) Median (min; max) | 104 (96,3) 9,85 (7,83) 8,25 (3,20; 72,30) | 50 (94,3) 10,7 (8,87) 8,00 (3,30; 47,70) |

| Studie ELATIVE Charakterisierung der Studienpopulation | Elafibranor N = 108 | Placebo N = 53 |
|---|--------------------------------------|---------------------------------|
| Zirrhosisch, definiert durch Lebersteifigkeit $\geq 16,9$ kPa ⁴⁾ , und/oder Zirrhose in der Histologie, n (%) | 104 (96,3) | 50 (94,3) |
| Ja | 9 (8,7) | 7 (14,0) |
| Nein | 95 (91,3) | 43 (86,0) |
| <i>MELD-Na</i> | | |
| MW (SD) | 7,4 (1,2) | 7,1 (1,2) |
| Median (min; max) | 7,0 (6; 12) | 7,0 (6; 11) |
| Fortgeschrittenes Krankheitsstadium, definiert als Leber- steifigkeit > 10 kPa ⁴⁾ und/oder Brückenfibrose oder Zirrhose in der Histologie, n (%) | 104 (96,3) | 50 (94,3) |
| Ja | 35 (33,7) | 19 (38,0) |
| Nein | 69 (66,3) | 31 (62,0) |
| <i>Medikamentöse Behandlung zu Studienbeginn⁵⁾, n (%)</i> | | |
| Ja | 108 (100) | 53 (100) |
| Nicht-medikamentöse Behandlung (≥ 10 % in mind. einem Behandlungsarm) zu Studienbeginn, n (%) | 10 (9,3) | 7 (13,2) |
| Chirurgische und medizinische Verfahren | 7 (6,5) | 6 (11,3) |
| Medikamentöse Behandlung (≥ 10 % in mind. einem Behandlungsarm) zu Studienbeginn, n (%) | 108 (100) | 53 (100) |
| Gallen und Lebertherapeutika | 108 (100) | 53 (100) |
| Vitamine | 55 (50,9) | 23 (43,4) |
| Mineralische Ergänzungsmittel | 36 (33,3) | 14 (26,4) |
| Analgetika | 37 (34,3) | 10 (18,9) |
| Mittel bei säurebedingten Erkrankungen | 25 (23,1) | 16 (30,2) |
| Lipidsenkende Mittel | 30 (27,8) | 10 (18,9) |
| Impfungen | 20 (18,5) | 12 (22,6) |
| Psychoanaleptika | 20 (18,5) | 11 (20,8) |
| Psycholeptika | 17 (15,7) | 11 (20,8) |
| <i>UDCA-Behandlung, n (%)</i> | | |
| Ja | 102 (94,4) | 51 (96,2) |
| Nein | 6 (5,6) | 2 (3,8) |
| <i>UDCA-Behandlungsdauer bis Baseline (Monate)</i> | | |
| n (%) | 102 (94,4) | 51 (96,2) |
| Median (min; max) | 75,1 (12,4; 369,9) | 72,8 (10,4; 338,5) |
| <i>UDCA-Behandlungsdauer mit stabiler Dosis bis Baseline (Monate)</i> | | |
| n (%) | 101 (93,5) | 50 (94,3) |
| Median (min; max) ⁶⁾ | 50,4 (3; 370) | 44,2 (4; 244) |

¹⁾ Gemittelt über die 14 Tage vor der Randomisierung.

²⁾ Stratifizierungsfaktor.

³⁾ Entspricht nicht den Einschlusskriterien (ALP $> 1,67 \times$ ULN).

⁴⁾ Ermittelt durch Fibroscan (transiente Elastographie).

⁵⁾ Alle Teilnehmenden erhielten eine Vorbehandlung.

⁶⁾ Gemäß Einschlusskriterium war eine stabile UDCA-Dosierung bereits mind. 3 Monate vor Screening (Screening-Dauer 2–12 Wochen) erforderlich. Angaben zu jeweils einer Person in beiden Behandlungsgruppen liegen nicht.

Abkürzungen: ALB: Albumin; ALP: Alkalische Phosphatase; ITT: Intention to Treat; kPa: Kilo-Pascal; LLN: Lower Limit of Normal; MELD-Na: Model for End-Stage Liver Disease-Sodium; MW: Mittelwert; NRS: Numeric Rating Scale; PBC: Primär biliäre Cholangitis; SD: Standardabweichung; TB: Gesamtbilirubin; UDCA: Ursodeoxycholsäure; ULN: Upper Limit of Normal.

Protokollverletzungen

Anhand der in der Studie ELATIVE dokumentierten Protokollverletzungen ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

Begleitmedikation

Die Verteilung der Begleitmedikation war zwischen den Armen weitestgehend vergleichbar. Es gab jedoch wesentliche Unterschiede bei der Behandlung mit Analgetika, mineralischen Ergänzungsmitteln und Antipruriginosa. Im Interventionsarm war der Anteil an Personen, die Analgetika erhalten haben, um ca. 25 % höher (Intervention: n = 65 (60,2 %); Kontrolle: n = 19 (35,8 %)) sowie beim Erhalt mineralischer Ergänzungsmittel um 10 % höher (Intervention: n = 49 (45,4 %); Kontrolle: n = 18 (34,0 %)) gegenüber dem Kontrollarm. Im Interventionsarm war der Anteil an Personen, die Antipruriginosa erhalten haben, um knapp 10 % geringer als im Kontrollarm (Intervention: n = 14 (13,0 %); Kontrolle: n = 12 (22,6 %)).

3.2 Mortalität

Tabelle 11: Mortalität bis zum Ende der gesamten DB-Phase (bis max. Woche 104)¹⁾; Studie ELATIVE, Sicherheitspopulation (finaler DS: 01.06.2023)

| Studie ELATIVE Mortalität | Elafibranor N = 108 n (%) | Placebo N = 53 n (%) | RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾ |
|------------------------------|---------------------------------|----------------------------|---|
| Todesfälle | 2 (1,9) | 0 (0) | 2,48 [0,12; 50,7]; 0,32 |

¹⁾ Die mediane Behandlungszeit betrug im Interventionsarm 63,1 Wochen (min; max: 1,1; 104,1) und im Kontrollarm 61 Wochen (min; max: 2,3; 106,0).

²⁾ Nicht-adjustiertes RR [95%-KI] berechnet, unter Verwendung der Normalapproximation.

³⁾ Berechnung des p-Werts mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren „ALP > 3 × ULN“, „TB > ULN“ (ja; nein) und „PBC Worst Itch NRS ≥ 4“ (ja; nein).

Abkürzungen: ALP: Alkalische Phosphatase; DB: doppelblind; DS: Datenschnitt; KI: Konfidenzintervall; NRS: Numeric Rating Scale; PBC: Primäre biliäre Cholangitis; RR: Relatives Risiko; TB: Gesamtbilirubin; ULN: Upper Limit of Normal.

3.3 Morbidität

PBC Worst Itch NRS

Tabelle 12: Veränderung des PBC Worst Itch NRS bis Woche 52 gegenüber Baseline, MMRM-Analysen; Studie ELATIVE, ITT-Population (finaler DS: 01.06.2023)

| Studie ELATIVE PBC Worst Itch NRS ¹⁾²⁾ | Elafibranor N = 108 | Placebo N = 53 |
|--|--------------------------------|------------------------------|
| Baseline n (%) MW (SD) | 108 (100) 3,3 (2,77) | 53 (100) 3,20 (2,87) |
| Woche 52 ³⁾ n (%) MW (SD) | 80 (74,1) 2,3 (2,6) | 39 (73,6) 2,0 (2,2) |
| Veränderung von Baseline bis Woche 52 n (%) ⁴⁾ LS Mean [95%-KI] ⁵⁾ | 108 (100) -0,7 [-1,0; -0,4] | 53 (100) -0,4 [-0,9; 0,1] |
| LS Mean Difference [95%-KI]; p-Wert ⁵⁾ | -0,3 [-0,9; 0,3]; 0,34 | |

- 1) Teilnehmende beurteilen täglich die Intensität des schlimmsten Juckreizes auf einer 11-stufigen Skala („0: kein Juckreiz“ bis „10: schlimmster Juckreiz vorstellbar“).
- 2) Gemäß Studienunterlagen wurde für die täglich erhobenen Werte ein Mittelwert für eine 4-wöchige Behandlungsperiode berechnet (umfasst 13 Behandlungsperioden bis Woche 52). Behandlungsperiode 13 konnte 2–4 Wochen umfassen. Bei einer erwartbaren Behandlungsperiode von 2 bis 3 Wochen sollten mind. 4 Werte für je 7 Tage verfügbar sein, bei 4 Wochen sollten mind. 14 von 28 Tagen verfügbar sein.
- 3) Im Studienbericht werden zu Behandlungsperiode 13 folgende MW (SD) berichtet: Elafibranor (n = 83): 2,33 (2,55); Placebo (n = 43): 2,26 (2,48).
- 4) Fehlende Daten wurden unter der MAR-Annahme ersetzt. Teilnehmende, die die Studienmedikation abgebrochen haben oder eine Notfallmedikation aufgrund von PBC benötigten, wurden als fehlend gewertet.
- 5) MMRM mit unstrukturierter Kovarianzstruktur sowie Baseline-Wert, Behandlungsarm, Visite (Woche), Interaktion zwischen Behandlung und Visite sowie Stratifizierungsfaktoren („ALP > 3 × ULN“, „TB > ULN“ (ja; nein) und „PBC Worst Itch NRS ≥ 4“ (ja; nein)) als feste Effekte.

Abkürzungen: ALP: Alkalische Phosphatase; DS: Datenschnitt; KI: Konfidenzintervall; ITT: Intention to Treat; LS: Least Squares; MAR: Missing at Random; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; NRS: Numeric Rating Scale; PBC: Primär biliäre Cholangitis; SD: Standardabweichung; TB: Gesamtbilirubin; ULN: Upper Limit of Normal.

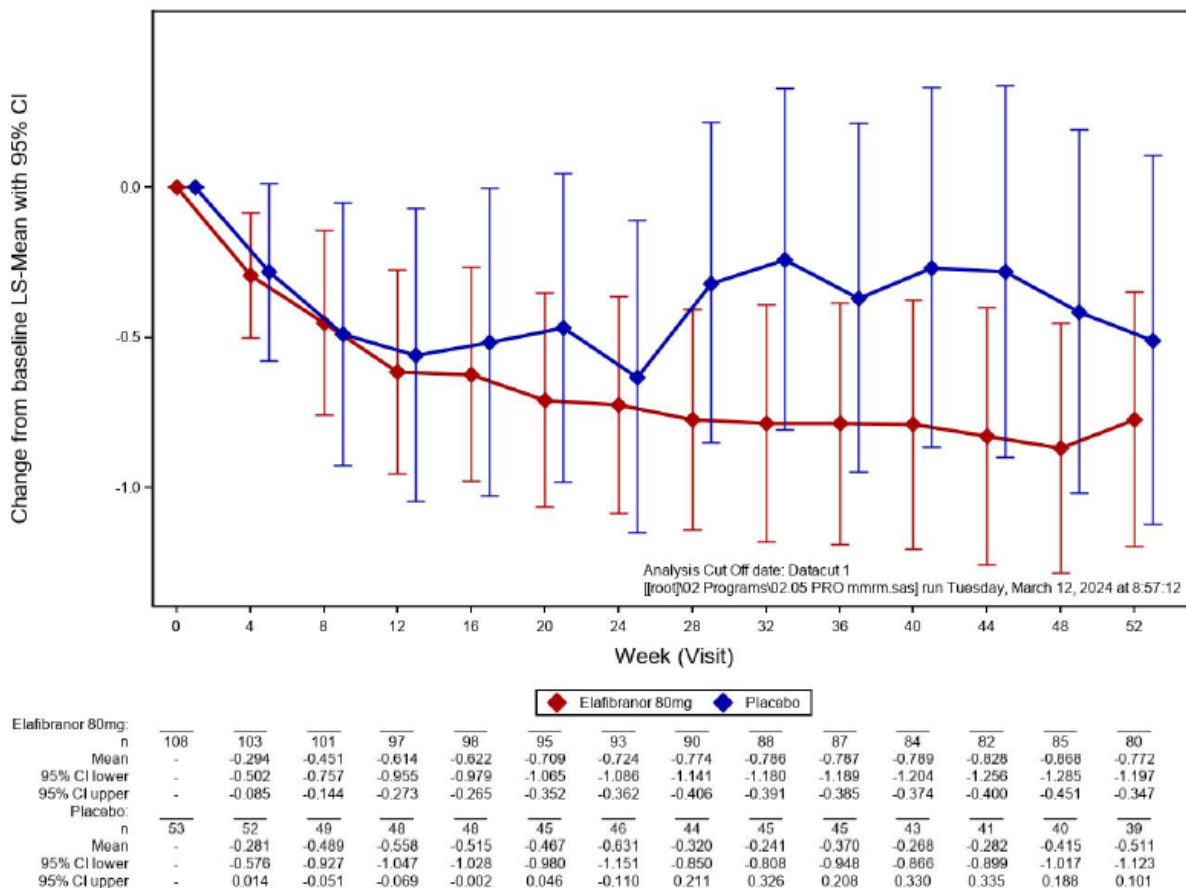


Abbildung 2: Verlauf der tatsächlichen Werte des PBC Worst Itch NRS bis Woche 52; Studie ELATIVE, ITT-Population (finaler DS: 01.06.2023) [8]

5-D Itch

Für die 5-D Itch liegen nur Ergebnisse für den Gesamtscore vor, nicht jedoch für die Subdomänen.

Tabelle 13: Veränderung des Gesamtscores der 5-D Itch bis Woche 52 gegenüber Baseline, MMRM-Analysen; Studie ELATIVE, ITT-Population (finaler DS: 01.06.2023)

| Studie ELATIVE 5-D Itch ¹⁾ – Gesamtscore | Elafibranor N = 108 | Placebo N = 53 |
|---|-----------------------------------|------------------------------|
| <i>Baseline</i> n (%) MW (SD) | 107 (99,1) 11,8 (4,6) | 52 (98,1) 11,9 (4,4) |
| <i>Woche 52</i> n (%) MW (SD) | 95 (88,0) 9,9 (3,8) | 47 (88,7) 11,3 (5,0) |
| <i>Veränderung von Baseline bis Woche 52</i> n (%) ²⁾ LS Mean [95%-KI] ³⁾ | 108 (100) -1,9 [-2,6; -1,3] | 53 (100) -0,6 [-1,6; 0,3] |
| LS Mean Difference [95%-KI]; p-Wert ³⁾ SMD [95%-KI] | -1,3 [-2,4; -0,2]; 0,023 k. A. | |

¹⁾ Die zu erreichende Gesamtpunktzahl liegt zwischen 5 und 25 Punkten. Jede Domäne kann einen Wert von 1 bis 5 Punkten erreichen. Höhere Punkte deuten auf einen stärkeren Pruritus hin.

²⁾ Fehlende Daten wurden unter der MAR-Annahme ersetzt.

³⁾ MMRM mit unstrukturierter Kovarianzstruktur sowie Baseline-Wert, Behandlungsarm, Visite (Woche), Interaktion zwischen Behandlung und Visite sowie Stratifizierungsfaktoren („ALP > 3 × ULN“, „TB > ULN“ (ja; nein) und „PBC Worst Itch NRS ≥ 4“ (ja; nein)) als feste Effekte.

Abkürzungen: ALP: Alkalische Phosphatase; DS: Datenschnitt; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; ITT: Intention to Treat; LS: Least Squares; MAR: Missing at Random; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; NRS: Numeric Rating Scale; PBC: Primär biliäre Cholangitis; SD: Standardabweichung; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; TB: Gesamtbilirubin; ULN: Upper Limit of Normal.

EQ-5D-5L-VAS

Tabelle 14: Veränderung des EQ-5D-5L-VAS bis Woche 52 gegenüber Baseline, MMRM-Analysen; Studie ELATIVE, ITT-Population (finaler DS: 01.06.2023)

| Studie ELATIVE EQ-5D-5L-VAS ¹⁾ | Elafibranor N = 108 | Placebo N = 53 |
|---|-----------------------------|-----------------------------|
| <i>Baseline</i> n (%) MW (SD) | 106 (98,1) 68,1 (19,5) | 50 (94,3) 71,8 (19,0) |
| <i>Woche 52</i> n (%) ²⁾ MW (SD) | 95 (88,0) 71,2 (16,9) | 47 (88,7) 73,8 (16,3) |
| <i>Veränderung von Baseline bis Woche 52</i> n (%) ³⁾ LS Mean [95%-KI] ⁴⁾ | 108 (100) 2,5 [0,0; 4,9] | 53 (100) 1,6 [-1,9; 5,0] |
| LS Mean Difference [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾ | 0,9 [-3,3; 5,1]; 0,67 | |

- ¹⁾ Gesamtscore: „0“ (= schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis „100“ (= bester vorstellbarer Gesundheitszustand).
- ²⁾ Anzahl an Personen zu Woche 52. Teilnehmende, die die Studienmedikation abgebrochen haben oder eine Notfallmedikation aufgrund von PBC benötigten, wurden als fehlend gewertet.
- ³⁾ Fehlende Daten wurden unter der MAR-Annahme ersetzt.
- ⁴⁾ MMRM mit unstrukturierter Kovarianzstruktur sowie Baseline-Wert, Behandlungsarm, Visite (Woche), Interaktion zwischen Behandlung und Visite sowie Stratifizierungsfaktoren („ALP > 3 × ULN“, „TB > ULN“ (ja; nein) und „PBC Worst Itch NRS ≥ 4“ (ja; nein)) als feste Effekte.

Abkürzungen: ALP: Alkalische Phosphatase; DS: Datenschnitt; EQ-5D-5L-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; KI: Konfidenzintervall; ITT: Intention to Treat; LS: Least Squares; MAR: Missing at Random; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; NRS: Numeric Rating Scale; PBC: Primär biliäre Cholangitis; SD: Standardabweichung; TB: Gesamtbilirubin; ULN: Upper Limit of Normal.

ESS

*Tabelle 15: Veränderung der ESS bis Woche 52 gegenüber Baseline, MMRM-Analysen;
Studie ELATIVE, ITT-Population (finaler DS: 01.06.2023)*

| Studie ELATIVE ESS ¹⁾ | Elafibranor N = 108 | Placebo N = 53 |
|---|-------------------------------|------------------------------|
| <i>Baseline</i> n (%) MW (SD) | 107 (99,1) 8,3 (5,1) | 52 (98,1) 8,8 (5,6) |
| <i>Woche 52</i> n (%) ²⁾ MW (SD) | 95 (88,0) 8,3 (5,2) | 47 (88,7) 8,3 (6,1) |
| <i>Veränderung von Baseline bis Woche 52</i> n (%) ³⁾ LS Mean [95%-KI] ⁴⁾ | 108 (100) -0,3 [-1,1; 0,5] | 53 (100) -0,5 [-1,7; 0,6] |
| LS Mean Difference [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾ | -0,2 [-1,2; 1,6]; 0,74 | |

- ¹⁾ Die ESS wird zur Messung der „Tagesschläfrigkeit“ eingesetzt und besteht aus 8 Items (Gesamtscore: 0–24 Punkte). Niedrigere Werte stellen eine geringe, höhere Werte eine höhere Belastung dar.
- ²⁾ Anzahl an Personen zu Woche 52. Teilnehmende, die die Studienmedikation abgebrochen haben oder eine Notfallmedikation aufgrund von PBC benötigten, wurden als fehlend gewertet.
- ³⁾ Fehlende Daten wurden unter der MAR-Annahme ersetzt.
- ⁴⁾ MMRM mit unstrukturierter Kovarianzstruktur sowie Baseline-Wert, Behandlungsarm, Visite (Woche), Interaktion zwischen Behandlung und Visite sowie Stratifizierungsfaktoren („ALP > 3 × ULN“, „TB > ULN“ (ja; nein) und „PBC Worst Itch NRS ≥ 4“ (ja; nein)) als feste Effekte.

Abkürzungen: ALP: Alkalische Phosphatase; DS: Datenschnitt; ESS: Epworth Sleepiness Scale; KI: Konfidenzintervall; ITT: Intention to Treat; LS: Least Squares; MAR: Missing at Random; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; NRS: Numeric Rating Scale; PBC: Primär biliäre Cholangitis; SD: Standardabweichung; TB: Gesamtbilirubin; ULN: Upper Limit of Normal.

PROMIS Fatigue Short Form 7a

Tabelle 16: Veränderung des PROMIS Fatigue Short Form 7a bis Woche 52 gegenüber Baseline, MMRM-Analysen; Studie ELATIVE, ITT-Population (finaler DS: 01.06.2023)

| Studie ELATIVE PROMIS Fatigue Short Form 7a T-score ¹⁾ | Elafibranor N = 108 | Placebo N = 53 |
|--|---------------------------------|------------------------------|
| Baseline n (%) MW (SD) | 107 (99,1) 55,9 (11,6) | 52 (98,1) 54,7 (11,2) |
| Woche 52 n (%) ²⁾ MW (SD) | 95 (88,0) 53,7 (9,4) | 47 (88,7) 53,1 (11,7) |
| Veränderung von Baseline bis Woche 52 n (%) ³⁾ LS Mean [95%-KI] ⁴⁾ | 108 (100) -2, 5 [-3,8; -1,1] | 53 (100) -1,2 [-3,2; 0,8] |
| LS Mean Difference [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾ | -1,2 [-3,6; -1,2]; 0,32 | |

¹⁾ Gesamtscore als Rohwert: 7–35 Punkte. Niedrigere Werte stellen eine geringe, höhere Werte eine höhere Belastung dar. Der Rohwert wird in einen T-Score umgerechnet. Der T-Score skaliert den Rohwert in einen standardisierten Wert mit einem MW von 50 und einer SD von 10.

²⁾ Anzahl an Personen zu Woche 52. Teilnehmende, die die Studienmedikation abgebrochen haben oder eine Notfallmedikation aufgrund von PBC benötigten, wurden als fehlend gewertet.

³⁾ Fehlende Daten wurden unter der MAR-Annahme ersetzt.

⁴⁾ MMRM mit unstrukturierter Kovarianzstruktur sowie Baseline-Wert, Behandlungsarm, Visite (Woche), Interaktion zwischen Behandlung und Visite sowie Stratifizierungsfaktoren („ALP > 3 × ULN“, „TB > ULN“ (ja; nein) und „PBC Worst Itch NRS ≥ 4“ (ja; nein)) als feste Effekte.

Abkürzungen: ALP: Alkalische Phosphatase; DS: Datenschnitt; KI: Konfidenzintervall; ITT: Intention to Treat; LS: Least Squares; MAR: Missing at Random; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; NRS: Numeric Rating Scale; PBC: Primär biliäre Cholangitis; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; SD: Standardabweichung; TB: Gesamtbilirubin; ULN: Upper Limit of Normal.

Klinische Ereignisse

Es wurde nur bei 1 Person im Interventionsarm und bei keiner Person im Kontrollarm eine unkontrollierte behandlungsbedürftige Aszites bis zum Ende der gemeinsamen doppelblinden Studienphase (Woche 52) festgestellt. Bei den Teilkomponenten „Lebertransplantation“ und „Hospitalisierung (aufgrund von Varizenblutung, hepatischer Enzephalopathie oder spontaner bakterieller Peritonitis)“ traten in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse auf.

3.4 Lebensqualität

PBC-40

Tabelle 17: Veränderung des PBC-40 bis Woche 52 gegenüber Baseline, MMRM-Analysen;
Studie ELATIVE, ITT-Population (finaler DS: 01.06.2023)

| Studie ELATIVE PBC-40 ¹⁾ | Elafibranor N = 108 | Placebo N = 53 |
|---|------------------------------------|------------------------------|
| Domäne „Juckreiz“ | | |
| <i>Baseline</i> n (%) MW (SD) | 107 (99,1) 5,8 (3,6) | 52 (98,1) 5,6 (3,7) |
| <i>Woche 52</i> n (%) ²⁾ MW (SD) | 95 (88,0) 4,3 (3,4) | 47 (88,7) 5,1 (4,1) |
| <i>Veränderung von Baseline bis Woche 52</i> n (%) ³⁾ LS Mean [95%-KI] ⁴⁾ | 108 (100) -1,4 [-1,8; -0,9] | 53 (100) -0,2 [-0,9; 0,5] |
| LS Mean Difference [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾ SMD [95%-KI] | -1,2 [-2,0; -0,3]; 0,0065 k. A. | |
| Domäne „Generelle Symptome“ | | |
| <i>Baseline</i> n (%) MW (SD) | 107 (99,1) 15,4 (5,7) | 52 (98,1) 15,6 (5,2) |
| <i>Woche 52</i> n (%) ²⁾ MW (SD) | 95 (88,0) 15,5 (5,1) | 47 (88,7) 14,4 (5,5) |
| <i>Veränderung von Baseline bis Woche 52</i> n (%) ³⁾ LS Mean [95%-KI] ⁴⁾ | 108 (100) 0,2 [-0,5; 0,8] | 53 (100) -0,9 [-1,8; 0,1] |
| LS Mean Difference [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾ | 1,0 [-0,1; 2,2]; 0,071 | |
| Domäne „Fatigue“ | | |
| <i>Baseline</i> n (%) MW (SD) | 107 (99,1) 28,4 (11,6) | 52 (98,1) 28,5 (11,6) |
| <i>Woche 52</i> n (%) ²⁾ MW (SD) | 95 (88,0) 27,4 (11,1) | 47 (88,7) 26,8 (12,1) |
| <i>Veränderung von Baseline bis Woche 52</i> n (%) ³⁾ LS Mean [95%-KI] ⁴⁾ | 108 (100) -1,5 [-2,7; -0,2] | 53 (100) -1,2 [-3,0; 0,7] |
| LS Mean Difference [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾ | -0,3 [-2,5; 1,9]; 0,79 | |

| Studie ELATIVE PBC-40¹⁾ | Elafibranor N = 108 | Placebo N = 53 |
|---|--------------------------------|------------------------------|
| Domäne „Kognitive Funktion“ | | |
| <i>Baseline</i> n (%) MW (SD) | 107 (99,1) 12,9 (6,39) | 52 (98,1) 13,4 (6,74) |
| <i>Woche 52</i> n (%) ²⁾ MW (SD) | 95 (88,0) 12,4 (6,1) | 47 (88,7) 12,3 (6,5) |
| <i>Veränderung von Baseline bis Woche 52</i> n (%) ³⁾ LS Mean [95%-KI] ⁴⁾ | 108 (100) -0,6 [-1,4; 0,2] | 53 (100) -0,7 [-1,8; 0,4] |
| LS Mean Difference [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾ | 0,1 [1,3; 1,5]; 0,89 | |
| Domäne „Emotionale Funktion“ | | |
| <i>Baseline</i> n (%) MW (SD) | 107 (99,1) 8,0 (3,4) | 52 (98,1) 8,3 (3,3) |
| <i>Woche 52</i> n (%) ²⁾ MW (SD) | 95 (88,0) 7,4 (3,3) | 47 (88,7) 7,6 (3,7) |
| <i>Veränderung von Baseline bis Woche 52</i> n (%) ³⁾ LS Mean [95%-KI] ⁴⁾ | 108 (100) -0,8 [-1,2; -0,3] | 53 (100) -0,6 [-1,2; 0,1] |
| LS Mean Difference [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾ | -0,2 [-1,0; -0,6]; 0,62 | |
| Domäne „Soziale Funktion“ | | |
| <i>Baseline</i> n (%) MW (SD) | 107 (99,1) 24,6 (8,36) | 52 (98,1) 24,1 (8,23) |
| <i>Woche 52</i> n (%) ²⁾ MW (SD) | 95 (88,0) 23,8 (8,4) | 47 (88,7) 24,1 (8,8) |
| <i>Veränderung von Baseline bis Woche 52</i> n (%) ³⁾ LS Mean [95%-KI] ⁴⁾ | 108 (100) -1,1 [-2,3; 0,1] | 53 (100) -0,4 [-2,1; 1,3] |
| LS Mean Difference [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾ | -0,7 [-2,7; 1,3]; 0,50 | |

¹⁾ Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Teilnehmenden mit PBC, bestehend aus 40 Items in 6 Domänen. Je nach Anzahl der Items in den einzelnen Domänen ergeben sich unterschiedliche Wertebereiche für die Scores der Domänen, die von 3 bis 55 Punkten reichen. Höhere Punktzahlen spiegeln eine Verschlechterung wider, während niedrigere Punktzahlen eine Verbesserung bedeuten.

²⁾ Anzahl an Personen zu Woche 52. Teilnehmende, die die Studienmedikation abgebrochen haben oder die eine Notfallmedikation aufgrund von PBC benötigten wurden als fehlend gewertet.

³⁾ Fehlende Daten wurden unter der MAR-Annahme ersetzt.

⁴⁾ MMRM mit unstrukturierter Kovarianzstruktur sowie Baseline-Wert, Behandlungsarm, Visite (Woche), Interaktion zwischen Behandlung und Visite sowie Stratifizierungsfaktoren („ALP > 3 × ULN“, „TB > ULN“ (ja; nein) und „PBC Worst Itch NRS ≥ 4“ (ja; nein)) als feste Effekte.

Abkürzungen: ALP: Alkalische Phosphatase; DS: Datenschnitt; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; ITT: Intention to Treat; LS: Least Squares; MAR: Missing at Random; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; NRS: Numeric Rating Scale; PBC: Primär biliäre Cholangitis; SD: Standardabweichung; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; TB: Gesamtbilirubin; ULN: Upper Limit of Normal.

3.5 Sicherheit

Es werden die Ergebnisse der gesamten doppelblinden Studienphase (bis Woche 104) dargestellt. Die mediane Behandlungszeit war in beiden Behandlungsarmen ähnlich (Intervention: 63 Wochen; Kontrolle: 61 Wochen).

Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen.

Tabelle 18: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der gesamten DB-Phase (bis max. Woche 104); Studie ELATIVE, Sicherheitspopulation (finaler DS: 01.06.2023)

| Studie ELATIVE Zusammenfassung der UE Personen mit mind. einem ... | Elafibranor N = 108 n (%) | Placebo N = 53 n (%) | RR [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ²⁾ |
|--|---------------------------------|----------------------------|--|
| UE (ergänzend dargestellt) | 104 (96,3) | 48 (90,6) | - |
| schweren UE ³⁾ | 11 (10,2) | 6 (11,3) | 0,90 [0,35; 2,30]; 0,83 |
| SUE | 11 (10,2) | 7 (13,2) | 0,77 [0,32; 1,88]; 0,57 |
| UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte | 11 (10,2) | 5 (9,4) | 1,08 [0,40; 2,95]; 0,88 |

¹⁾ Die RR-Analysen verwenden unstratifizierte Methoden unter Verwendung der Normalapproximation.

²⁾ Berechnung des p-Werts mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren „ALP > 3 × ULN“, „TB > ULN“ (ja; nein) und „PBC Worst Itch NRS ≥ 4“ (ja; nein).

³⁾ Gemäß Studienunterlagen wurden zur Schweregradeinteilung studieneigene Kriterien sowie für Laborparameter CTCAE verwendet.

Abkürzungen: ALP: Alkalische Phosphatase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DB: doppelblind; DS: Datenschnitt; KI: Konfidenzintervall; NRS: Numeric Rating Scale; PBC: Primär biliäre Cholangitis; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TB: Gesamtbilirubin; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 19: UE mit Inzidenz ≥ 10 % während der gesamten DB-Phase (bis max. Woche 104); Studie ELATIVE, Sicherheitspopulation (finaler DS: 01.06.2023)

| Studie ELATIVE UE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term | Elafibranor N = 108 n (%) | Placebo N = 53 n (%) | RR [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ²⁾ |
|--|---------------------------------|----------------------------|--|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 68 (63,0) | 31 (58,5) | 1,08 [0,82; 1,41]; 0,59 |
| COVID-19 | 31 (28,7) | 20 (37,7) | 0,76 [0,48; 1,20]; 0,25 |
| Harnwegsinfektion | 12 (11,1) | 10 (18,9) | 0,59 [0,27; 1,27]; 0,18 |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 55 (50,9) | 16 (30,2) | 1,69 [1,08; 2,64]; 0,014 |
| Diarrhö | 12 (11,1) | 5 (9,4) | 1,18 [0,44; 3,17]; 0,74 |
| Übelkeit | 12 (11,1) | 3 (5,7) | 1,96 [0,58; 6,66]; 0,27 |
| Erbrechen | 12 (11,1) | 1 (1,9) | 5,89 [0,79; 44,1]; 0,046 |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 34 (31,5) | 17 (32,1) | 0,98 [0,46; 2,12]; 0,95 |
| Rückenschmerzen | 4 (3,7) | 6 (11,3) | 0,31 [0,06; 1,36]; 0,06 |

| Studie ELATIVE UE <i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i> | Elafibranor N = 108 n (%) | Placebo N = 53 n (%) | RR [95%-KI] ¹ ; p-Wert ² |
|---|---------------------------------|----------------------------|--|
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 33 (30,6) | 12 (22,6) | 1,49 [0,67; 3,52]; 0,29 |
| Anomale Gewichtszunahme | 21 (19,4) | 10 (18,9) | 1,03 [0,52; 2,03]; 0,92 |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | 33 (30,6) | 12 (22,6) | 1,35 [0,76; 2,39]; 0,29 |
| Pruritus | 22 (20,4) | 14 (26,4) | 0,77 [0,43; 1,38]; 0,39 |
| Untersuchungen | 29 (26,9) | 9 (17,0) | 1,58 [0,81; 3,10]; 0,17 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 26 (24,1) | 13 (24,5) | 0,98 [0,55; 1,75]; 0,95 |
| Ermüdung | 10 (9,3) | 7 (13,2) | 0,70 [0,28; 1,74]; 0,45 |
| Erkrankungen des Nervensystems | 24 (22,2) | 15 (28,3) | 0,79 [0,45; 1,37]; 0,40 |
| Kopfschmerzen | 9 (8,3) | 6 (11,3) | 0,74 [0,28; 1,96]; 0,55 |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 21 (19,4) | 9 (17,0) | 1,15 [0,56; 2,33]; 0,70 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 14 (13,0) | 6 (11,3) | 1,15 [0,47; 2,81]; 0,77 |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 12 (11,1) | 1 (1,9) | 5,89 [0,79; 44,10]; 0,045 |
| Psychiatrische Erkrankungen | 7 (6,5) | 6 (11,3) | 0,57 [0,20; 1,62]; 0,30 |
| Augenerkrankungen | 5 (4,6) | 6 (11,3) | 0,41 [0,13; 1,28]; 0,12 |

¹) Die RR-Analysen verwenden unstratifizierte Methoden unter Verwendung der Normalapproximation.

²) Berechnung des p-Werts mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren „ALP > 3 × ULN“, „TB > ULN“ (ja; nein) und „PBC Worst Itch NRS ≥ 4“ (ja; nein).

Abkürzungen: ALP: Alkalische Phosphatase; DB: doppelblind; DS: Datenschnitt; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; KI: Konfidenzintervall; NRS: Numeric Rating Scale; PBC: Primär biliäre Cholangitis; RR: Relatives Risiko; TB: Gesamtbilirubin; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Es traten in keiner Systemorganklasse oder keinem Preferred Term SUE mit einer Inzidenz von ≥ 5 % in einem der beiden Behandlungsarme auf.

Schwere unerwünschte Ereignisse

Es traten in keiner Systemorganklasse oder keinem Preferred Term SUE mit einer Inzidenz von ≥ 5 % in einem der beiden Behandlungsarme auf.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten

Es traten in keiner Systemorganklasse oder keinem Preferred Term SUE mit einer Inzidenz von ≥ 5 % in einem der beiden Behandlungsarme auf.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Für AESI insgesamt und für Ereignisse, die in mindestens einem Arm in einer Häufigkeit von n > 5 aufgetreten sind, wurden Effektschätzer berechnet. Dies trifft ausschließlich auf das AESI „Gewichtszunahme“ mit mehr als 5 % gegenüber dem Studienbeginn zu.

Tabelle 20: AESI während der gesamten DB-Phase (bis max. Woche 104); Studie ELATIVE, Sicherheitspopulation (finaler DS: 01.06.2023)

| Studie ELATIVE AESI | Elafibranor N = 108 n (%) | Placebo N = 53 n (%) | RR [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ²⁾ |
|--|---------------------------------|----------------------------|--|
| Alle AESI | | | |
| UE (unabhängig vom Schweregrad) | 32 (29,6) | 14 (26,4) | 1,12 [0,66; 1,92]; 0,67 |
| Gewichtszunahme von mehr als 5 % gegenüber dem Studienbeginn | | | |
| UE (unabhängig vom Schweregrad) | 25 (23,1) | 11 (20,8) | 1,12 [0,59; 2,09]; 0,73 |
| Schwere UE | 1 (0,9) | 0 | k. A. |
| SUE | 0 | 0 | - |
| Kreatinphosphokinase-Erhöhungen von schwerer Intensität oder solche, die zum dauerhaften Absetzen des Studienmedikaments führen | | | |
| UE (unabhängig vom Schweregrad) | 4 (3,7) | 0 | k. A. |
| Schwere UE | 0 | 0 | - |
| SUE | 0 | 0 | - |
| Nierenschädigungsereignisse von mittlerer oder schwerer Intensität | | | |
| UE (unabhängig vom Schweregrad) | 3 (2,8) | 1 (1,9) | k. A. |
| Schwere UE | 2 (1,9) | 1 (1,9) | k. A. |
| SUE | 3 (2,8) | 1 (1,9) | k. A. |
| Nierenschädigung | | | |
| UE (unabhängig vom Schweregrad) | 3 (2,8) | 1 (1,9) | k. A. |
| Schwere UE | 2 (1,9) | 1 (1,9) | k. A. |
| SUE | 3 (2,8) | 1 (1,9) | k. A. |
| Schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse (MACE) | | | |
| UE (unabhängig vom Schweregrad) | 2 (1,9) | 0 | k. A. |
| Schwere UE | 2 (1,9) | 0 | k. A. |
| SUE | 2 (1,9) | 0 | k. A. |
| Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz | | | |
| UE (unabhängig vom Schweregrad) | 1 (0,9) | 0 | k. A. |
| Schwere UE | 1 (0,9) | 0 | k. A. |
| SUE | 1 (0,9) | 0 | k. A. |
| Nicht-tödlicher Schlaganfall | | | |
| UE (unabhängig vom Schweregrad) | 1 (0,9) | 0 | k. A. |
| Schwere UE | 1 (0,9) | 0 | k. A. |
| SUE | 1 (0,9) | 0 | k. A. |
| Gastrointestinale Symptome von schwerer Intensität | | | |
| UE (unabhängig vom Schweregrad) | 1 (0,9) | 0 | k. A. |
| Schwere UE | 1 (0,9) | 0 | k. A. |
| SUE | 1 (0,9) | 0 | k. A. |

| Studie ELATIVE AESI | Elafibranor N = 108 n (%) | Placebo N = 53 n (%) | RR [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ²⁾ |
|--|---------------------------------|----------------------------|--|
| Akute Cholezystitis | | | |
| UE (unabhängig vom Schweregrad) | 1 (0,9) | 0 | k. A. |
| Schwere UE | 1 (0,9) | 0 | k. A. |
| SUE | 1 (0,9) | 0 | k. A. |
| Muskelverletzungs-Symptome von schwerer Intensität | | | |
| UE (unabhängig vom Schweregrad) | 1 (0,9) | 0 | k. A. |
| Schwere UE | 1 (0,9) | 0 | k. A. |
| SUE | 1 (0,9) | 0 | k. A. |
| Muskelverletzung | | | |
| UE (unabhängig vom Schweregrad) | 1 (0,9) | 0 | k. A. |
| Schwere UE | 1 (0,9) | 0 | k. A. |
| SUE | 1 (0,9) | 0 | k. A. |
| Neurologische Anomalien von mittlerer bis schwerer Intensität | | | |
| UE (unabhängig vom Schweregrad) | 1 (0,9) | 0 | k. A. |
| Schwere UE | 0 | 0 | - |
| SUE | 1 (0,9) | 0 | k. A. |
| Tremor | | | |
| UE (unabhängig vom Schweregrad) | 1 (0,9) | 0 | k. A. |
| Schwere UE | 0 | 0 | - |
| SUE | 1 (0,9) | 0 | k. A. |
| Periphere Ödeme von mittlerer bis schwerer Intensität | | | |
| UE (unabhängig vom Schweregrad) | 1 (0,9) | 0 | k. A. |
| Schwere UE | 1 (0,9) | 0 | k. A. |
| SUE | 1 (0,9) | 0 | k. A. |
| Parkinson-Krankheit oder Parkinsonismus | | | |
| UE (unabhängig vom Schweregrad) | 1 (0,9) | 0 | k. A. |
| Schwere UE | 0 | 0 | - |
| SUE | 1 (0,9) | 0 | k. A. |
| Transaminasenerhöhungen gegenüber dem Ausgangswert, die schwer sind oder zum dauerhaften Absetzen des Studienmedikaments führen | | | |
| UE (unabhängig vom Schweregrad) | 0 | 1 (1,9) | k. A. |
| Schwere UE | 0 | 0 | - |
| SUE | 0 | 0 | - |

¹⁾ Die RR-Analysen verwenden unstratifizierte Methoden unter Verwendung der Normalapproximation.

²⁾ Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren „ALP > 3 × ULN“, „TB > ULN“ (ja; nein) und „PBC Worst Itch NRS ≥ 4“ (ja; nein).

Abkürzungen: ALP: Alkalische Phosphatase; DB: doppelblind; DS: Datenschnitt; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; NRS: Numeric Rating Scale; PBC: Primär biliäre Cholangitis; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TB: Gesamtbilirubin; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Elafibranor

Elafibranor (Iqirvo®) ist zugelassen zur Behandlung der primär biliären Cholangitis (PBC) in Kombination mit Ursodeoxycholsäure (UDCA) bei Erwachsenen, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen, oder als Monotherapie bei Patientinnen und Patienten, die UDCA nicht vertragen. [3]

Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung 80 mg einmal täglich. [11]

Gemäß European Public Assessment Report (EPAR) handelt es sich bei Elafibranor um einen neuen Wirkstoff, der 2024 im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen wurde. Im Rahmen der bedingten Zulassung werden Ergebnisse der randomisiert-kontrollierten Studie „ELFIDENCE“ mit einer Studiendauer von bis zu 84 Monaten, bei der Teilnehmende mit fortgeschrittenem Erkrankungsbild eingeschlossen werden, bis Mai 2030 gefordert [3].

Grundlage der Nutzenbewertung ist die pivotale Studie ELATIVE. An dieser nahmen Patientinnen und Patienten zwischen 18 und 75 Jahren mit nachgewiesenen PBC teil, die seit mindestens 12 Monaten mit UDCA behandelt wurden oder diese nicht vertragen. Eine stabile Dosis sollte mindestens 3 Monate vor Screening bestehen.

Gemäß Ein-/Ausschlusskriterien sollten mindestens 10 % der Teilnehmenden mit einer moderat-fortgeschrittenen Erkrankung (definiert als TB > ULN oder Albumin < LLN) eingeschlossen werden. Der Anteil an moderat-progredient erkrankten Personen war mit 4 % jedoch niedriger als die Vorgaben der Einschlusskriterien. Bei 25 % der Teilnehmenden bestand ein Risiko der Krankheitsprogression (definiert als TB > 0,6 × ULN). Personen mit schwer fortgeschrittener PBC nach den Rotterdam-Kriterien (definiert als TB > ULN und Albumin < LLN) wurden explizit von der Studie ausgeschlossen. Die Studie bildet demnach nicht alle Stadien einer progredienten PBC ab und ist diesbezüglich gegenüber der Zulassungspopulation eingeschränkt.

Es nahmen in der Studie größtenteils Frauen mit einem Anteil von ca. 95 % teil, was in der Größenordnung dem Erkrankungsbild entspricht. Der Anteil an Personen ohne vorige UDCA-Behandlung war mit 5 % gering, ein nur kleiner nicht dem Anwendungsgebiet entsprechender Anteil. Gemäß EPAR ist diese Größenordnung repräsentativ für das Erkrankungsbild und es werden Ergebnisse der Studie „ELFIDENCE“ für diese Patientenpopulation erwartet [3].

Ca. 35 % der Teilnehmenden waren aus dem europäischen Raum (ca. 10 % aus Deutschland) und ca. 40 % aus Nordamerika. Von einer Übertragbarkeit des Versorgungskontext wird ausgegangen.

4.2 Design und Methodik der Studie

Die Studie ELATIVE ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie (DB-Phase), gefolgt von einer offenen Langzeit-Verlängerungsstudie (LTE) zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Elafibranor bei Patientinnen und Patienten mit PBC mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf UDCA. Eine 2:1-Randomisierung in die beiden Behandlungsgruppen „Elafibranor 80 mg einmal täglich“ oder „Placebo“ erfolgte stratifiziert nach 2 Faktoren: „ALP > 3 × ULN“, „TB > ULN“ (ja; nein) und „PBC Worst Itch NRS ≥ 4“ (ja; nein), gemittelt über die letzten 14 Tage vor Studienbeginn. Die doppelblinde Studienphase bestand u. a. aus einer 52- bis 104-wöchigen Behandlungsphase (je nachdem, ob die/der letzte Teilnehmende die Studienvisite zu Woche 52 absolvierte oder die Dauer der doppelblinden Studienphase von 104 Wochen erreichte). Im Anschluss erhielten alle Teilnehmenden für 4 bis 5 Jahre Elafibranor in der einarmigen LTE-Phase. Die doppelblinde Studienphase ist abgeschlossen, für die LTE-Phase liegen keine Daten vor.

Zur Nutzenbewertung wird die vergleichende doppelblinde Studienphase herangezogen, für die der finale Datenschnitt vom 01.06.2023 vorliegt. Eine Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte war für die gemeinsame doppelblinde Studienphase (Woche 52) und die der Sicherheitsdaten bis zum Ende der gesamten doppelblinden Studienphase (bis max. Woche 104) vorgesehen. Die mediane Behandlungszeit der gemeinsamen doppelblinden Studienphase (zu Woche 52) bzw. der gesamten doppelblinden Studienphase (bis zu Woche 104) war für beide Behandlungsarme mit ca. 52 bzw. 62 Wochen ähnlich. Mediane Beobachtungszeiten wurden nicht vorgelegt.

Der primäre Endpunkt war definiert als „Biochemisches Ansprechen auf die Behandlung zu Woche 52“.

Es werden Auswertungen anhand der ITT-Population (Intervention: N = 108; Kontrolle: N = 53) dargestellt.

Studienpopulation

Die gemeinsame doppelblinde Studienphase (Woche 52) haben ca. 92 % der Personen und die gesamte doppelblinde Studienphase (bis max. Woche 104) ca. 87 % der Teilnehmenden abgeschlossen. In beiden Studienphasen war der häufigste Grund für den Abbruch der Einnahme der Studienmedikation „Unerwünschte Ereignisse“ mit ca. 8–10 %.

Es wurden 4 % der Teilnehmenden mit einem ALP-Wert < 1,67 ULN eingeschlossen, was nicht den Einschlusskriterien der Studie ELATIVE entspricht.

Gewisse Imbalancen konnten beim medianen ALP-Wert (Intervention: 297 u/l; Kontrolle: 254 u/l), der Bestandteil des Stratifizierungsfaktors war, sowie beim GGT-Wert (Intervention: 162 u/l; Kontrolle: 146 u/l) beobachtet werden. Es wurden im Kontrollarm ca. 15 % mehr Personen aus Nordamerika in die Studie eingeschlossen als im Interventionsarm. Der Anteil an Teilnehmenden, die bereits vor Studienbeginn Analgetika und lipidsenkende Mittel erhielten, war in der Interventionsgruppe um mindestens 10 % höher.

Im Interventionsarm war der Anteil an Personen, die Analgetika erhalten haben, um ca. 25 % höher sowie beim Erhalt mineralischer Ergänzungsmittel um 10 % als im Kontrollarm. Im Interventionsarm war der Anteil an Personen, die Antipruriginosa erhalten haben, um knapp 10 % geringer als im Kontrollarm.

Es wird insgesamt von einem geringen Verzerrungspotential auf Studienebene ausgegangen. Die Imbalancen können zudem aufgrund der insgesamt relativ geringen Fallzahl verursacht werden.

Es ergeben sich jedoch anhand der in der Studie ELATIVE dokumentierten Begleitmedikation unklare verzerrende Aspekte für die Bewertung der PRO (Patient-Reported Outcome).

4.3 Mortalität

Während der gesamten doppelblinden Studienphase traten 2 Todesfälle (1,9 %) im Interventionsarm und keiner im Kontrollarm auf.

Das relative Risiko wurde, anders als der p-Wert, nicht adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren berechnet. Weitere Analysen wurden nicht eingereicht. Aufgrund der statistisch nicht signifikanten Ergebnisse bei der Mortalität und den Gesamtraten der Sicherheitsendpunkte ist diese Limitation in diesem Fall vernachlässigbar.

Das Verzerrungspotential wird als niedrig angesehen und die Aussagesicherheit ist nicht eingeschränkt.

4.4 Morbidität

Für die Endpunkte „PBC Worst Itch NRS“, „5-D Itch“, „ESS“, „EQ-5D-5L-VAS“, „PROMIS Fatigue Short Form 7a“ und „PBC-40“ wurden Auswertungen mittels MMRM präspezifiziert und durchgeführt. Post hoc erfolgten für die genannten Endpunkte außerdem mehrere Responderanalysen, die mit dem Dossier eingereicht wurden.

Gemäß Modul 4 sollten bei den Responderanalysen der Endpunkte „PBC Worst Itch NRS“, „5-D Itch“, „ESS“, „EQ-5D-5L-VAS“, „PROMIS Fatigue Short Form 7a“ und „PBC-40“ zur Berechnung des relativen Risikos bei verfügbaren Werten die jeweils größte Veränderung bis Woche 52 gegenüber Baseline berücksichtigt werden. Es ist unklar, ob Auswertungen zur Studienvisite Woche 52 oder über die Zeit berücksichtigt wurden. Weitere Informationen, inwiefern die Responseschwelle mittels der größten Veränderung im zeitlichen Verlauf berechnet wurde, konnten nicht identifiziert werden.

Die Auswertung der kontinuierlichen Daten erfolgte anhand von MMRM, was als Symptomlast über den Analysezeitraum angesehen werden kann. Neben den im SAP präspezifizierten Analysen anhand der ITT-Population, legt der pU auch MMRM-Auswertungen in Modul 4 vor. Für die in Modul 4 vorgelegten Analysen liegen unzureichend Informationen zum Umgang mit fehlenden Werten vor. Es ist unklar, ob fehlende Daten, wie im SAP präspezifiziert, unter MAR-Annahme modell-inhärent in den MMRM-Analysen mitberücksichtigt wurden.

Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um eine langsam progrediente Erkrankung, bei der die Auswertung unter Berücksichtigung eines längeren Zeitverlaufs gegenüber einer Auswertung nur zu einem Erhebungszeitpunkt bevorzugt wird. Die Auswertung der kontinuierlichen Daten mittels MMRM wird daher und aufgrund der unklaren Operationalisierung der Responderanalysen bevorzugt. Für die präspezifizierten Auswertungen liegen keine Ergebnisse zum Hedges' g vor.

PBC Worst Itch NRS

Für den Endpunkt „PBC Worst Itch NRS“ liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Elafibranor und Placebo vor. Für beide Behandlungsarme waren Werte von ca. 74 % der ITT-Population verfügbar. Der Anteil von 25 % an fehlenden Werten lässt sich nicht allein durch den Abbruch der Einnahme der Studienmedikation erklären (Elafibranor: n = 12 (11,0 %); Placebo: n = 6 (11,3 %)). Weitere Angaben oder Sensitivitätsanalysen für die ITT-Population wurden nicht vorgelegt. Inwieweit der Umgang mit fehlenden Werten unter Berücksichtigung der MAR-Annahme im MMRM geeignet ist, kann nicht beurteilt werden.

Das Verzerrungspotential wird aufgrund der beschriebenen Limitation zum Umgang mit fehlenden Daten als hoch angesehen. Inwieweit sich zudem ein Verzerrungspotential durch die beobachtete Imbalance bei der begleitenden Analgetika-Einnahme (Anteil an Personen im Interventionsarm ca. 25 % höher als im Kontrollarm) ergibt, kann abschließend nicht beurteilt werden. Die Aussagesicherheit ist eingeschränkt.

5-D Itch

Für den Gesamtscore der 5-D Itch liegt bis Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Elafibranor gegenüber Placebo vor (LS Mean Difference: -1,3 (95%-KI: [-2,4; -0,2])). Für die einzelnen Domänen waren keine Auswertungen vorgesehen. Mit Modul 4 wurden ebenfalls keine Analysen eingereicht.

Das Verzerrungspotential ist aufgrund des unklaren Einflusses der beobachteten Imbalance bei der begleitenden Analgetika-Einnahme (Anteil an Personen im Interventionsarm ca. 25 % höher als im Kontrollarm) unklar. Die Aussagesicherheit kann abschließend nicht beurteilt werden.

EQ-5D-5L-VAS

Für den Endpunkt „EQ-5D-5L-VAS“ liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Elafibranor und Placebo bis Woche 52 vor.

Das Verzerrungspotential ist aufgrund des unklaren Einflusses der beobachteten Imbalance bei der begleitenden Analgetika-Einnahme (Anteil an Personen im Interventionsarm ca. 25 % höher als im Kontrollarm) unklar. Die Aussagesicherheit kann abschließend nicht beurteilt werden.

ESS

Für den Endpunkt „ESS“ liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Elafibranor und Placebo bis Woche 52 vor.

Das Verzerrungspotential ist aufgrund des unklaren Einflusses der beobachteten Imbalance bei der begleitenden Analgetika-Einnahme (Anteil an Personen im Interventionsarm ca. 25 % höher als im Kontrollarm) unklar. Die Aussagesicherheit kann abschließend nicht beurteilt werden.

PROMIS Fatigue Short Form 7a

Für den Endpunkt „PROMIS Fatigue Short Form 7a“ liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Elafibranor und Placebo bis Woche 52 vor.

Das Verzerrungspotential ist aufgrund des unklaren Einflusses der beobachteten Imbalance bei der begleitenden Analgetika-Einnahme (Anteil an Personen im Interventionsarm ca. 25 % höher als im Kontrollarm) unklar. Die Aussagesicherheit kann abschließend nicht beurteilt werden.

Klinische Ereignisse

Es werden nur die Ergebnisse der als patientenrelevant angesehen Teilkomponenten dargestellt. Es trat nur bei 1 Person im Interventionsarm eine unkontrollierte behandlungsbedürftige Aszites auf.

Das Verzerrungspotential wird als niedrig eingeschätzt. Die Aussagesicherheit ist nicht eingeschränkt.

4.5 Lebensqualität

PBC-40

Für die Domäne „Juckreiz“ des PBC-40 liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Elafibranor gegenüber Placebo zu Woche 52 vor (LS Mean: 1,0 (95%-KI: [-0,1; 2,2])). Für die weiteren Domänen konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential ist aufgrund des unklaren Einflusses der beobachteten Imbalance bei der begleitenden Analgetika-Einnahme (Anteil an Personen im Interventionsarm ca. 25 % höher als im Kontrollarm) unklar. Die Aussagesicherheit kann abschließend nicht beurteilt werden.

4.6 Sicherheit

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden UE ab dem ersten Tag der Einnahme der Studienmedikation bis zum Ende der gesamten doppelblinden Studienphase (bis max. Woche 104) bzw. bis zum vorzeitigen Studienabbruch erhoben. Bei vorzeitigem Abbruch der Studie erfolgte eine zusätzliche Visite ca. 15–30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation.

Ergebnisse zur Sicherheit werden bis zum Ende der gesamten doppelblinden Studienphase (bis max. Woche 104) dargestellt. Die medianen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungssarmen waren mit ca. 62 Wochen ähnlich.

Angaben, inwiefern Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung durchgeführt wurden, konnten nicht identifiziert werden.

Für die Schweregradeinteilung wird in den Studienunterlagen eine studienindividuelle Klassifizierung angegeben, wohingegen Laborparameter mittels „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE) klassifiziert wurden. Zur studienspezifischen Operationalisierung der Schweregradeinteilungen bzw. insbesondere der schweren UE wurde keine Begründung vorgelegt. Die Operationalisierung kann nicht in Gänze nachvollzogen werden (siehe Abschnitt 2.3.4).

Das relative Risiko (RR) wurde, anders als der p-Wert, nicht adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren berechnet. Eine Begründung, warum keine Adjustierung erfolgte, wurde nicht vorgelegt. Weitere Analysen liegen nicht vor. Aufgrund der statistisch nicht signifikanten Ergebnisse bei der Mortalität und den Gesamtraten der Sicherheitsendpunkte ist diese Limitation in diesem Fall vernachlässigbar.

Für AESI wurden nur für die übergeordneten Terme Effektschätzer berechnet. Für schwere und schwerwiegende AESI liegen keine Auswertungen vor.

Für die Gesamtraten liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Elafibranor und Placebo vor.

Auf Ebene der Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT) liegt für folgende UE ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Elafibranor gegenüber Placebo vor: SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (RR: 1,69 (95%-KI: [1,08; 2,64])), PT „Erbrechen“ (RR: 5,89 (95%-KI: [0,79; 44,10])) und SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (RR: 5,89 (95%-KI: [0,79; 44,10])).

Das Verzerrungspotential wird als niedrig angesehen. Es liegen Limitationen bezüglich der Schweregradeinteilung der UE vor. Vollständige Angaben zu den (adjustierten) Effektschätzern wurden nicht vollständig für alle AESI vorgelegt. Die Aussagesicherheit ist abschließend nicht beurteilbar.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Elafibranor ist zugelassen für die „Behandlung der primär biliären Cholangitis (PBC) in Kombination mit Ursodeoxycholsäure (UDCA) bei Erwachsenen, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen, oder als Monotherapie bei Patienten, die UDCA nicht vertragen“. Die Nutzenbewertung von Elafibranor basiert auf der zulassungsbegründenden Studie ELATIVE, einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie (DB-Phase), gefolgt von einer 4- bis 5-jährigen offenen Langzeit-Verlängerungsstudie (LTE) zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Elafibranor bei Patientinnen und Patienten mit PBC mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf UDCA. Eine 2:1-Randomisierung in die beiden Behandlungsgruppen „Elafibranor 80 mg einmal täglich“ oder „Placebo“ erfolgte stratifiziert nach 2 Faktoren: „ALP > 3 × ULN“, „TB > ULN“ (ja; nein) und „PBC Worst Itch NRS ≥ 4“ (ja; nein). Die doppelblinde Studienphase bestand u. a. aus einer 52- bis 104-wöchigen Behandlungsphase; die doppelblinde Phase ist abgeschlossen. Es werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 01.06.2023 dargestellt. Für die LTE-Phase liegen keine Daten vor.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Elafibranor ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigerem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigerem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte, finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 21: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ELATIVE bis zum Ende der gesamten DB-Phase (ITT-Population¹⁾)

| Studie ELATIVE Darstellung der Ergebnisse | Elafibranor N = 108 | | | Placebo N = 53 | | | Elafibranor vs. Placebo | Effekt |
|---|------------------------|---|--|-----------------------|---|--|--|------------------|
| Gesamtmortalität | | | | | | | | |
| Mortalität²⁾ | <i>N³⁾</i> | <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i> | | <i>N³⁾</i> | <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i> | | <i>RR [95%-KI]⁴⁾; p-Wert⁵⁾</i> | |
| Todesfälle | 108 | 2 (1,9) | | 53 | 0 (0) | | 2,48 [0,12; 50,7]; 0,32 | ↔ |
| Morbidität⁶⁾ | | | | | | | | |
| | <i>N³⁾</i> | <i>Baseline MW (SD)</i> | <i>Änderung Woche 52 zu Baseline LS Mean [95%-KI]⁷⁾</i> | <i>N³⁾</i> | <i>Baseline MW (SD)</i> | <i>Änderung Woche 52 zu Baseline LS-Mean [95%-KI]⁷⁾</i> | <i>LS Mean Difference [95%-KI]⁷⁾; p-Wert⁷⁾</i> | |
| PBC Worst Itch NRS ⁸⁾ | 108 ⁹⁾ | 3,3 (2,8) | -0,7 [-1,0; -0,4] | 53 ⁹⁾ | 3,2 (2,9) | -0,4 [-0,9; 0,1] | -0,3 [-0,9; 0,3]; 0,34 | ↔ |
| 5-D Itch – Gesamtscore ¹⁰⁾¹¹⁾ | 108 ¹²⁾¹³⁾ | 11,8 (4,6) | -1,9 [-2,6; -1,3] | 53 ¹²⁾¹³⁾ | 11,9 (4,4) | -0,6 [-1,6; 0,3] | -1,3 [-2,4; -0,2]; 0,023 | ↑ ¹⁴⁾ |
| EQ-5D-5L-VAS ¹⁵⁾ | 108 ¹²⁾¹³⁾ | 8,3 (5,1) | -0,3 [-1,1; 0,5] | 53 ¹²⁾¹³⁾ | 8,8 (5,6) | -0,5 [-1,7; 0,6] | -0,2 [-1,2; 1,6]; 0,74 | ↔ |

| Studie ELATIVE Darstellung der Ergebnisse | Elafibranor N = 108 | | | Placebo N = 53 | | | Elafibranor vs. Placebo | Effekt |
|---|------------------------|---|--|-----------------------|---|--|--|------------------|
| ESS ¹⁶⁾ | 108 ¹²⁾¹³⁾ | 8,3 (5,1) | -0,3 [-1,1; 0,5] | 53 ¹²⁾¹³⁾ | 8,8 (5,6) | -0,5 [-1,7; 0,6] | -0,2 [-1,2; 1,6]; 0,74 | ↔ |
| PROMIS Fatigue Short Form 7a ¹⁷⁾ | 108 ¹²⁾¹³⁾ | 55,9 (11,6) | 2,5 [-3,8; -1,1] | 53 ¹²⁾¹³⁾ | 54,7 (11,2) | -1,2 [-3,2; 0,8] | -1,2 [-3,6; -1,2]; 0,32 | ↔ |
| Klinische Ereignisse¹⁸⁾¹⁹⁾ | <i>N³⁾</i> | <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i> | | <i>N³⁾</i> | <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i> | | <i>RR [95%-KI]⁴⁾; p-Wert⁵⁾</i> | |
| Unkontrollierte behandlungs- bedürftige Aszites | 108 | 1 (1,6) | | 108 | 0 | | - | ↔ ²⁰⁾ |
| Lebensqualität | | | | | | | | |
| PBC-40²¹⁾ | <i>N³⁾</i> | <i>Baseline MW (SD)</i> | <i>Änderung Woche 52 zu Baseline LS-Mean [95%-KI]⁷⁾</i> | <i>N³⁾</i> | <i>Baseline MW (SD)</i> | <i>Änderung Woche 52 zu Baseline LS-Mean [95%-KI]⁷⁾</i> | <i>LS Mean Difference [95%-KI]⁷⁾; p-Wert⁷⁾</i> | |
| Domäne „Juckreiz“ | 108 ¹²⁾¹³⁾ | 5,8 (3,6) | -1,4 [-1,8; -0,9] | 53 ¹²⁾¹³⁾ | 5,3 (3,7) | -0,2 [-0,9; 0,5] | -1,2 [-2,0; -0,3]; 0,0065 | ↑ |
| Domäne „Generelle Symptome“ | 108 ¹²⁾¹³⁾ | 15,4 (5,7) | 0,2 [-0,5; 0,8] | 53 ¹²⁾¹³⁾ | 15,6 (5,2) | -0,9 [-1,8; 0,1] | 1,0 [-0,1; 2,2]; 0,07 | ↔ |
| Domäne „Fatigue“ | 108 ¹²⁾¹³⁾ | 28,4 (11,6) | -1,5 [-2,7; -0,2] | 53 ¹²⁾¹³⁾ | 28,5 (11,6) | -1,2 [-3,0; 0,7] | -0,3 [-2,5; 1,9]; 0,79 | ↔ |
| Domäne „Kognitive Funktion“ | 108 ¹²⁾¹³⁾ | 12,9 (6,4) | -0,6 [-1,4; 0,2] | 53 ¹²⁾¹³⁾ | 13,4 (6,7) | -0,7 [-1,8; 0,4] | 0,1 [1,3; 1,5]; 0,89 | ↔ |
| Domäne „Emotio- nale Funktion“ | 108 ¹²⁾¹³⁾ | 8,0 (3,4) | -0,8 [-1,2; -0,3] | 53 ¹²⁾¹³⁾ | 8,3 (3,3) | -0,6 [-1,2; 0,1] | -0,2 [-1,0; -0,6]; 0,62 | ↔ |
| Domäne „Soziale Funktion“ | 108 ¹²⁾¹³⁾ | 24,6 (8,4) | -1,1 [-2,3; 0,1] | 53 ¹²⁾¹³⁾ | 24,1 (8,2) | -0,4 [-2,1; 1,3] | -0,7 [-2,7; 1,3]; 0,50 | ↔ |
| Sicherheit²²⁾ | | | | | | | | |
| Unerwünschte Ereignisse | <i>N³⁾</i> | <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i> | | <i>N³⁾</i> | <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i> | | <i>RR [95%-KI]⁴⁾; p-Wert⁵⁾</i> | |
| Schwere UE ²³⁾ | 108 | 11 (10,2) | | 53 | 6 (11,3) | | 0,90 [0,35; 2,30]; 0,83 | ↔ |
| SUE | 108 | 11 (10,2) | | 53 | 7 (13,2) | | 0,77 [0,32; 1,88]; 0,57 | ↔ |
| UE, das zum Abbruch d. Studien- medikation führte | 108 | 11 (10,2) | | 53 | 5 (9,4) | | 1,08 [0,40; 2,95]; 0,88 | ↔ |

- 1) ITT-Population entspricht der Sicherheitspopulation.
- 2) Erhoben bis zum Ende der gesamten DB-Phase (bis zu Woche 104).
- 3) Die Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen herangezogen wurden.
- 4) Unadjustiertes RR [95%-KI] berechnet unter Verwendung der Normalapproximation.
- 5) Berechnung des p-Werts mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren „ALP > 3 × ULN“, „TB > ULN“ (ja; nein) und „PBC Worst Itch NRS ≥ 4“ (ja; nein).
- 6) Auswertung zum Ende der gemeinsamen DB-Phase (zur Visite Woche 52).
- 7) MMRM mit unstrukturierter Kovarianzstruktur sowie Baseline-Wert, Behandlungsarm, Visite (Woche), Interaktion zwischen Behandlung und Visite sowie Stratifizierungsfaktoren („ALP > 3 × ULN“, „TB > ULN“ (ja; nein) und „PBC Worst Itch NRS ≥ 4“ (ja; nein)) als feste Effekte. Fehlende Werte wurden unter MAR-Annahme berücksichtigt.
- 8) Teilnehmende beurteilen täglich die Intensität des schlimmsten Juckreizes auf einer 11-stufigen Skala („0: kein Juckreiz“ bis „10: schlimmster Juckreiz vorstellbar“)
- 9) Verfügbare Daten zu Baseline entsprechen der ITT-Population. Verfügbare Daten zu Woche 52: Elafibranor: n = 80 (74,1 %); Placebo: n = 39 (73,6 %).
- 10) Die zu erreichende Gesamtpunktzahl liegt zwischen 5 und 25 Punkten. Jede Domäne kann einen Wert von 1 bis 5 Punkten erreichen. Höhere Punkte deuten auf einen stärkeren Pruritus hin.
- 11) Es wurden Ergebnisse nur für den Gesamtscore, nicht für die Subskalen vorgelegt.
- 12) Verfügbare Daten zu Baseline: Elafibranor: n = 107 (99,1 %); Placebo: n = 52 (98,1 %).
- 13) Verfügbare Daten zu Woche 52: Elafibranor: n = 95 (88,0 %); Placebo: n = 47 (88,7 %).
- 14) Standardisierte Mittelwertdifferenz wurde nicht vorgelegt.
- 15) Gesamtscore: „0“ (= schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand) bis „100“ (= besten vorstellbaren Gesundheitszustand).
- 16) Gesamtscore: 0–24 Punkte. Niedrigere Werte stellen eine geringe, höhere Werte eine höhere Belastung dar.
- 17) Gesamtscore als Rohwert: 7–35 Punkte. Niedrigere Werte stellen eine geringe, höhere Werte eine höhere Belastung dar. Der Rohwert wird in einen T-Score umgerechnet. Der T-Score skaliert den Rohwert in einen standardisierten Wert mit einem MW von 50 und einer SD von 10.
- 18) Es werden nur die als patientenrelevant angesehen Einzelkomponenten berücksichtigt: „Lebertransplantation“, „Unkontrollierte Aszites“, „Hospitalisierung (aufgrund neuer oder wiederkehrender Varizenblutung, hepatischer Enzephalopathie oder spontaner bakterieller Peritonitis) und „Todesfälle“, wobei „Todesfälle“ über Mortalität dargestellt werden.
- 19) Es werden nur Ergebnisse dargestellt, sofern in einem Behandlungsarm ein Ereignis aufgetreten ist.
- 20) Es wurden keine Effektschätzer (mit dazugehörigem p-Wert) mit dem Dossier vorgelegt. Aufgrund der Anzahl an Ereignissen wird von keinem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ausgegangen.
- 21) Je nach Anzahl der Items in den einzelnen Domänen ergeben sich unterschiedliche Wertebereiche für die Scores der Domänen, die von 3 bis 55 Punkten reichen. Höhere Punktzahlen spiegeln eine Verschlechterung wider, während niedrigere Punktzahlen eine Verbesserung bedeuten.
- 22) Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind in Kapitel 3.5 dargestellt.
- 23) Gemäß Studienunterlagen wurden zur Schweregradeinteilung studieneigene Kriterien sowie für Laborparameter CTCAE verwendet.

Abkürzungen: ALP: Alkalische Phosphatase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DB: doppelblind; EQ-5D-5L-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; ESS: Epworth Sleepiness Scale; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MAR: Missing at Random; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; NRS: Numeric Rating Scale; PBC: Primär biliäre Cholangitis; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TB: Gesamtbilirubin; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal.

Referenzen

1. **Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chrétien Y, Andréani T, Johanet C, et al.** Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 2008;48(3):871-877.
2. **European Association for the Study of the Liver.** EASL clinical practice guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017;67(1):145-172.
3. **European Medicines Agency (EMA).** Iqirvo: EPAR public assessment report EMEA/H/C/006231/0000 [online]. Amsterdam (NED): EMA; 2024. [Zugriff: 15.10.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/iqirvo-epar-public-assessment-report_en.pdf.
4. **Genfit.** 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; GFT505B-319-1; clinical protocol [unveröffentlicht]. 2020.
5. **Genfit.** 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; GFT505B-319-1; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2020.
6. **Goncalves MT, Malafaia S, Moutinho Dos Santos J, Roth T, Marques DR.** Epworth sleepiness scale: a meta-analytic study on the internal consistency. *Sleep Med* 2023;109:261-269.
7. **Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM, Chapman MH, Collier J, Hubscher S, et al.** The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut* 2018;67(9):1568-1594.
8. **Ipsen Pharma.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A/B: Elafibranor (Iqirvo), 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 [unveröffentlicht]. 14.10.2024.
9. **Ipsen Pharma.** 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, study number GFT505B-319-1; clinical study report [unveröffentlicht]. 2023.
10. **Ipsen Pharma.** 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, study number GFT505B-319-1; clinical study report, tables, figures and graphs [unveröffentlicht]. 2023.
11. **Ipsen Pharma.** Iqirvo 80mg Filmtabletten [online]. 09.2024. Berlin: 2024. [Zugriff: 15.10.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/025012/iqirvo-80-mg-filmtabletten>.

12. **Peck-Radosavljevic M, Aigner E, Ferlitsch A, Graziadei I, Gschwantler M, Halilbasic E, et al.** Diagnostik- und Therapieleitfaden 2023 für PBC in Österreich. Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen 2023;21(1):21-25.
13. **You H, Duan W, Li S, Lv T, Chen S, Lu L, et al.** Guidelines on the diagnosis and management of primary biliary cholangitis (2021). J Clin Transl Hepatol 2023;11(3):736-746.

Anhang

Tabelle 22: Biochemisches Ansprechen zum Ende der gemeinsamen DB-Phase (zu Woche 52);
Studie ELATIVE, ITT-Population (finaler DS: 01.06.2023)

| Studie ELATIVE Biochemisches Ansprechen ¹⁾ | Elafibranor N = 108 n (%) | Placebo N = 53 n (%) | RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾ |
|---|---------------------------------|----------------------------|---|
| Biochemisches Ansprechen (ALP < 1,67 × ULN und TB ≤ ULN und ALP-Senkung ≥ 15 %)⁴) | | | |
| Verfügbare Werte | 108 (100) | 53 (100) | 13,5 [3,4; 53,2]; < 0,0001 |
| Ereignisse | 55 (50,9) | 2 (3,8) | |
| Kein Ereignis ⁵⁾ | 53 (49,1) | 51 (96,2) | |
| ALP < 1,67 × ULN | | | |
| Verfügbare Werte | 108 (100) | 53 (100) | 5,89 [2,51; 13,79]; < 0,0001 |
| Ereignisse | 60 (55,6) | 5 (9,4) | |
| Kein Ereignis ⁵⁾ | 48 (44,4) | 48 (90,6) | |
| ALP-Reduktion ≥ 15 % | | | |
| Verfügbare Werte | 108 (100) | 53 (100) | 5,64 [2,97; 10,74]; < 0,0001 |
| Ereignisse | 92 (85,2) | 8 (15,1) | |
| Kein Ereignis ⁵⁾ | 16 (14,8) | 45 (84,9) | |
| TB ≤ ULN | | | |
| Verfügbare Werte | 108 (100) | 53 (100) | 1,04 [0,95; 1,15]; 0,34 |
| Ereignisse | 102 (94,4) | 48 (90,6) | |
| Kein Ereignis ⁵⁾ | 6 (5,6) | 5 (9,4) | |

¹⁾ Kombiniertes Endpunkt, definiert als ALP < 1,67 × ULN und TB ≤ ULN und ALP-Senkung ≥ 15 %.

²⁾ In den Studienunterlagen erfolgte keine RR-Berechnung. Es wurde das unadjustierte RR [95%-KI] post hoc für Modul 4 berechnet, unter Verwendung der Normalapproximation; daraus ergibt sich ein unklares Verzerrungspotential.

³⁾ Berechnung des p-Werts mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren „ALP > 3 × ULN“, „TB > ULN“ (ja; nein) und „PBC Worst Itch NRS ≥ 4“ (ja; nein).

⁴⁾ Die Ergebnisse, die in Modul 4 berichtet werden, entsprechen denen der Studienunterlagen, wenn auch keine Angabe zum Umgang mit fehlenden Werten vorgenommen werden. Es werden die Ergebnisse aus Modul 4 berichtet.

⁵⁾ Gemäß SAP gingen Teilnehmende mit Abbruch der Einnahme der Studienmedikation (Elafibranor: n = 12 (11,0%); Placebo: n = 6 (11,3 %) sowie mit Einnahme von Notfallmedikation für PBC (bei keiner Person aufgetreten) als Non-Responder in die Analyse ein. Es ergibt sich ein hohes Verzerrungspotential. Andere fehlende Werte (n = 2 zu Woche 52) wurden imputiert mit dem nächst-verfügbaren Wert vor/nach der Visite zu Woche 52. Für die Teilkomponenten konnten keine Angaben zum Anteil imputierter Daten identifiziert werden. Es werden die Ergebnisse der präspezifizierten Analyse aus den Studienunterlagen zum kombinierten Endpunkt „Biochemisches Ansprechen“ und der Teilkomponenten aus Modul 4 dargestellt.

Abkürzungen: ALP: Alkalische Phosphatase; DB: doppelblind; DS: Datenschnitt; KI: Konfidenzintervall; ITT: Intention to Treat; NRS: Numeric Rating Scale; PBC: Primär biliäre Cholangitis; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; TB: Gesamtbilirubin; ULN: Upper Limit of Normal.