

Amendment



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zur Nutzenbewertung 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

Dossierbewertung vom 15. Januar 2025

Datum des Amendments: 14. März 2025

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Hintergrund.....	5
2 Fragestellung.....	6
3 Liste der verwendeten Quellen.....	6
4 Verzerrungspotential.....	7
5 Ergebnisse	7
5.1 Charakteristika	8
5.2 Morbidität	9
5.3 Lebensqualität.....	18
6 Zusammenfassung.....	20
Referenzen	22

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie ELATIVE.....	7
Tabelle 2:	Begleitmedikation mit mind. 20 % in einer der Behandlungsgruppen während der gesamten DB-Phase; Studie ELATIVE, ITT-Population (finaler DS: 01.06.2023)	8
Tabelle 3:	Klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung um mind. 15 % des PBC Worst Itch NRS zu Woche 52; Studie ELATIVE, ITT-Population (finaler DS: 01.06.2023).....	9
Tabelle 4:	Klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung um mind. 15 % der 5-D Itch zu Woche 52; Studie ELATIVE, ITT-Population (finaler DS: 01.06.2023)	10
Tabelle 5:	Veränderung des Gesamtscores und der 5 Domänen der 5-D Itch zu Woche 52 gegenüber Baseline, MMRM-Analysen; Studie ELATIVE, ITT-Population (finaler DS: 01.06.2023).....	11
Tabelle 6:	Klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung um mind. 15 % der EQ-5D-5L-VAS zu Woche 52; Studie ELATIVE, ITT-Population (finaler DS: 01.06.2023).....	15
Tabelle 7:	Klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung um mind. 15 % der ESS zu Woche 52; Studie ELATIVE, ITT-Population (finaler DS: 01.06.2023).....	16
Tabelle 8:	Klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung um mind. 15 % des PROMIS Fatigue Short Form 7a zu Woche 52; Studie ELATIVE, ITT-Population (finaler DS: 01.06.2023).....	17
Tabelle 9:	Klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung um mind. 15 % des PBC-40 zu Woche 52; Studie ELATIVE, ITT-Population (finaler DS: 01.06.2023)	18

Abkürzungsverzeichnis

ALP	Alkalische Phosphatase
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
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall
LTE	Langzeit-Verlängerungsstudie
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
SGB	Sozialgesetzbuch
TB	Gesamtbilirubin (Total Bilirubin)
UDCA	Ursodeoxycholsäure
ULN	Upper Limit of Normal
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

1 Hintergrund

Elafibranor ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 1411/2000 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.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen: 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.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 15. Oktober 2024 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie ELATIVE für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte 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 Studienphase ist abgeschlossen. Es werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 01.06.2023 dargestellt. Für die LTE liegen keine Daten vor.

Die Nutzenbewertung wurde am 15. Januar 2025 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 24. Januar 2025 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Die für 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“ wurden in der 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. Responderanalysen zum Ende der gemeinsamen doppelblinden Studienphase zu Woche 52 der Studie ELATIVE wurden mit dem Dossier nicht eingereicht. Für die präspezifizierten Auswertungen mittels „Mixed Model for Repeated Measures“ (MMRM) für die Intention-to-Treat (ITT)-Population liegen keine Ergebnisse zum Hedges' g vor.

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um zusammenfassende Darstellung und Bewertung der Ergebnisse zu den nachgereichten Responderanalysen zum Ende der gemeinsamen doppelblinden Studienphase zu Woche 52 der Studie ELATIVE für die oben beschriebenen Endpunkte und der nachgereichten Ergebnisse zum Hedges' g bei Endpunkten mit einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 28. Februar 2025 durch den pU im Nachgang zur mündlichen Anhörung eingereichten Responderanalysen für die Endpunkte „PBC Worst Itch NRS“, „5-D Itch“, „ESS“, „EQ-5D-5L-VAS“, „PROMIS Fatigue Short Form 7a“ und „PBC-40“, die MMRM-Analysen für den Endpunkt „5-D Itch“ sowie die Ergebnisse zum Hedges' g für den Endpunkt „5-D Itch“ und der Domäne „Juckreiz“ des Endpunkts „PBC-40“ dargestellt.

3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Elafibranor wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 4. Februar 2025 [7]
- Im Nachgang zur mündlichen Anhörung (24. Februar 2025) eingereichte Daten vom 28. Februar 2025 [8,9,10]
- Herstellerdossier (15. Oktober 2024) [4]
- Studienbericht ELATIVE [5,6]
- Nutzenbewertung zu Elafibranor (15. Januar 2025) [3]

4 Verzerrungspotential

Tabelle 1: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie ELATIVE

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

¹⁾ Für beide Behandlungsarme waren Werte von ca. 74 % der ITT-Population verfügbar. Bei den Responderanalysen gingen fehlende Werte als Non-Responder in die Analyse ein. Der Anteil an fehlenden Werten (ca. 26 %) lässt sich nicht allein durch den Abbruch der Studienmedikation erklären (Elafibranor: n = 12 (11 %) vs. Placebo: n = 6 (11 %)). Genaue Angaben zu weiteren Gründen konnten nicht identifiziert werden.

²⁾ Es liegen Imbalancen zwischen den Behandlungsarmen bei der im Verlauf der Studie eingenommenen Analgetika vor (Unterschied ca. 25 %; Elafibranor: 60 % vs. Placebo 36 %). Eine Imbalance (Unterschied ca. 15 %) konnte ebenfalls bei der Vorbehandlung mit Analgetika vor Studieneinschluss beobachtet werden. Innerhalb der Kategorie „Analgetika“ wurden Imbalancen in geringerer Größenordnung (zwischen ca. 5–10 %) beobachtet. Das Verzerrungspotential wird als gering angesehen.

Abkürzungen: EQ-5D-5L-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; ESS: Epworth Sleepiness Scale; ITT: Intention to Treat; NRS: Numeric Rating Scale; PBC: Primär biliäre Cholangitis; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System.

5 Ergebnisse

Es werden die Ergebnisse zu den Responderanalysen für eine Responseschwelle von mindestens 15 % zu Woche 52 der Studie ELATIVE für die folgenden Endpunkte dargestellt:

- PBC Worst Itch NRS
- 5-D Itch
- EQ-5D-5L-VAS
- ESS
- PROMIS Fatigue Short Form 7a
- PBC-40

Für die MMRM-Analysen anhand der ITT-Population werden für den Endpunkt „5-D Itch“ sowie die Domäne „Juckreiz“ des PBC-40 Hedges' g dargestellt.

5.1 Charakteristika

Begleitmedikation

In Tabelle 2 ist die Begleitmedikation während der gesamten doppelblinden Studienphase in der Studie ELATIVE dargestellt.

Tabelle 2: Begleitmedikation mit mind. 20 % in einer der Behandlungsgruppen während der gesamten DB-Phase; Studie ELATIVE, ITT-Population (finaler DS: 01.06.2023)

Studie ELATIVE Begleitmedikation ATC-Klasse 1 ATC-Klasse 2	Elafibranor N = 108 <i>n (%)</i>	Placebo N = 53 <i>n (%)</i>
Jegliche Begleitmedikation	108 (100)	53 (100)
Gallen- und Lebertherapie	102 (94,4)	51 (96,2)
Vitamine	61 (56,5)	29 (54,7)
Analgetika ¹⁾	65 (60,2)	19 (35,8)
Anilide	41 (38,0)	15 (28,3)
Natürliche Opiumalkaloide	9 (8,33)	4 (7,55)
Opioide in Kombination mit Nichtopioid-haltigen Analgetika	8 (7,41)	4 (7,55)
Andere Opioide	8 (7,41)	4 (7,55)
Gabapentinoide	7 (6,48)	1 (1,89)
Phenylpiperidinderivate	7 (6,48)	1 (1,89)
Salicylsäure und Derivate	7 (6,48)	1 (1,89)
Mineralische Ergänzungsmittel	49 (45,4)	18 (34,0)
Antibiotika zur systemischen Anwendung	43 (39,8)	20 (37,7)
Mittel bei säurebedingten Erkrankungen	45 (41,7)	18 (34,0)
Antiphlogistika und Antirheumatika	34 (31,5)	16 (30,2)
Lipidmodifizierende Mittel	32 (29,6)	13 (24,5)
Psycholeptika	28 (25,9)	13 (24,5)
Psychoanaleptika	27 (25,0)	13 (24,5)
Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System	23 (21,3)	11 (20,8)
Schilddrüsentherapie	24 (22,2)	10 (18,9)
Antipruriginosa, inkl. Antihistaminika, Anästhetika etc.	14 (13,0)	12 (22,6)

¹⁾ Aufgrund der beobachteten Imbalance von ca. 25 % zwischen den Behandlungsgruppen bei der im Verlauf der Studie eingenommenen Analgetika, werden diese nach Wirkstoffklasse (mind. 5 % in einem Behandlungsarm) dargestellt.

Abkürzungsverzeichnis: ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem; DB: doppelblind; DS: Datenschnitt; ITT: Intention to Treat.

5.2 Morbidität

PBC Worst Itch NRS

In Tabelle 3 sind die post hoc durchgeführten Responderanalysen für den PBC Worst Itch NRS zu Woche 52 (Mittelwert des letzten 28-Tage-Intervalls) dargestellt.

Tabelle 3: Klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung um mind. 15 %¹⁾ des PBC Worst Itch NRS zu Woche 52; Studie ELATIVE, ITT-Population (finaler DS: 01.06.2023)

Studie ELATIVE PBC Worst Itch NRS ²⁾³⁾	Elafibranor N = 108 n (%)	Placebo N = 53 n (%)	RR [95%-KI] ⁴⁾ ; p-Wert ⁴⁾
Verbesserung um $\geq 15\%$ Verfügbare Werte ⁵⁾ Ereignisse	80 (74,1) 23 (21,3)	39 (73,6) 8 (15,1)	1,43 [0,74; 2,78]; 0,28
Verschlechterung um $\geq 15\%$ ⁶⁾ Verfügbare Werte ⁵⁾ Ereignisse	80 (74,1) 9 (8,3)	39 (73,6) 0 (0,0)	9,41 [0,56; 158,7] ⁷⁾ ; 0,03

¹⁾ Es war eine Responseschwelle von $\geq 1,5$ Punkten definiert.

²⁾ Teilnehmende beurteilen täglich die Intensität des schlimmsten Juckreizes auf einer 11-stufigen Skala („0: kein Juckreiz“ bis „10: schlimmster Juckreiz vorstellbar“). Mittlere Werte zu Baseline: Elafibranor (n = 108): 3,29 (SD: 2,77) vs. Placebo (n = 53): 3,20 (SD: 2,87).

³⁾ Es wird der Mittelwert des letzten 28-Tage-Intervalls zu Woche 52 berücksichtigt.

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

⁵⁾ Fehlende Werte gingen als Non-Responder in die Analysen ein. Der Anteil ist höher als der Anteil an Personen mit Abbruch der Studienmedikation bis Woche 52 (Elafibranor: n = 12 (11,0 %) vs. Placebo: n = 6 (11,3 %)). Genaue Angaben zu weiteren Gründen konnten nicht identifiziert werden.

⁶⁾ Ergebnisse zur Verschlechterung um mind. 15 % werden ergänzend dargestellt (siehe Ausführungen in der Zusammenfassung).

⁷⁾ Berechnung des RR mittels nicht-stratifizierter Analyse, sofern in einem Behandlungsarm 0 Ereignisse auftraten.

Abkürzungen: DS: Datenschnitt; KI: Konfidenzintervall; ITT: Intention to Treat; NRS: Numeric Rating Scale; PBC: Primäre biliäre Cholangitis; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; TB: Gesamtbilirubin; ULN: Upper Limit of Normal.

5-D Itch

In Tabelle 4 sind die für den Endpunkt „5-D Itch“ post hoc durchgeführten Responderanalysen zur Visite zu Woche 52 der Studie ELATIVE dargestellt.

Tabelle 4: Klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung um mind. 15 %¹⁾ der 5-D Itch zu Woche 52; Studie ELATIVE, ITT-Population (finaler DS: 01.06.2023)

Studie ELATIVE 5-D Itch²⁾	Elafibranor N = 108 n (%)	Placebo N = 53 n (%)	RR [95%-KI]³⁾; p-Wert³⁾
Gesamtscore			
<i>Verbesserung um $\geq 15\%$ Verfügbare Werte⁴⁾ Ereignisse</i>	95 (88,0) 37 (34,3)	47 (88,7) 12 (22,6)	1,53 [0,88; 2,64]; 0,10
<i>Verschlechterung um $\geq 15\%$⁵⁾ Verfügbare Werte⁴⁾ Ereignisse</i>	95 (88,0) 9 (8,33)	47 (88,7) 6 (11,32)	0,73 [0,28; 1,95]; 0,54
Domäne „Dauer“			
<i>Verbesserung um $\geq 15\%$ Verfügbare Werte⁴⁾ Ereignisse</i>	95 (88,0) 21 (19,4)	47 (88,7) 5 (9,43)	2,09 [0,87; 5,02]; 0,08
<i>Verschlechterung um $\geq 15\%$⁵⁾ Verfügbare Werte⁴⁾ Ereignisse</i>	95 (88,0) 4 (3,70)	47 (88,7) 5 (9,43)	0,40 [0,11; 1,41]; 0,14
Domäne „Schweregrad“			
<i>Verbesserung um $\geq 15\%$ Verfügbare Werte⁴⁾ Ereignisse</i>	95 (88,0) 38 (35,2)	47 (88,7) 8 (15,1)	2,36 [1,23; 4,52]; 0,003
<i>Verschlechterung um $\geq 15\%$⁵⁾ Verfügbare Werte⁴⁾ Ereignisse</i>	95 (88,0) 11 (10,2)	47 (88,7) 3 (5,66)	1,80 [0,52; 6,19]; 0,34
Domäne „Richtung“			
<i>Verbesserung um $\geq 15\%$ Verfügbare Werte⁴⁾ Ereignisse</i>	95 (88,0) 41 (38,0)	47 (88,7) 11 (20,8)	1,84 [1,04; 3,25]; 0,02
<i>Verschlechterung um $\geq 15\%$⁵⁾ Verfügbare Werte⁴⁾ Ereignisse</i>	95 (88,0) 17 (15,7)	47 (88,7) 9 (17,0)	0,92 [0,44; 1,92]; 0,83
Domäne „Verteilung“			
<i>Verbesserung um $\geq 15\%$ Verfügbare Werte⁴⁾ Ereignisse</i>	95 (88,0) 32 (29,6)	47 (88,7) 14 (26,4)	1,13 [0,68; 1,89]; 0,64
<i>Verschlechterung um $\geq 15\%$⁵⁾ Verfügbare Werte⁴⁾ Ereignisse</i>	95 (88,0) 17 (15,7)	47 (88,7) 6 (11,3)	1,39 [0,58; 3,32]; 0,45

Studie ELATIVE 5-D Itch ²⁾	Elafibranor N = 108 n (%)	Placebo N = 53 n (%)	RR [95%-KI] ³⁾ ; p-Wert ³⁾
Domäne „Behinderung“			
Verbesserung um $\geq 15\%$ Verfügbare Werte ⁴⁾ Ereignisse	95 (88,0) 37 (34,3)	47 (88,7) 16 (30,2)	1,14 [0,70; 1,87]; 0,57
Verschlechterung um $\geq 15\%$ ⁵⁾ Verfügbare Werte ⁴⁾ Ereignisse	95 (88,0) 11 (10,2)	47 (88,7) 6 (11,3)	0,90 [0,35; 2,31]; 0,83

¹⁾ Für den Gesamtscore wurde eine Responseschwelle von ≥ 3 Punkten und für die Domänen eine Responseschwelle von $\geq 0,6$ Punkten definiert.

²⁾ 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.

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

⁴⁾ Fehlende Werte gingen als Non-Responder in die Analysen ein. Dies entspricht nahezu dem Anteil an Personen mit Abbruch der Studienmedikation bis Woche 52 (Elafibranor: n = 12 (11,0 %) vs. Placebo: n = 6 (11,3 %)).

⁵⁾ Ergebnisse zur Verschlechterung um mind. 15 % werden ergänzend dargestellt (siehe Ausführungen in Kapitel 6).

Abkürzungen: DS: Datenschnitt; KI: Konfidenzintervall; ITT: Intention to Treat; NRS: Numeric Rating Scale; RR: Relatives Risiko; TB: Gesamtbilirubin; ULN: Upper Limit of Normal.

MMRM

In Tabelle 5 sind für den Endpunkt „5-D Itch“ die präspezifizierten MMRM-Analysen anhand der ITT-Population bis Woche 52 der Studie ELATIVE dargestellt. Es wurden keine Ergebnisse zum p-Wert für die 5 Domänen eingereicht.

Anhand des Konfidenzintervalls (KI) des LS Mean konnte für die 5-D Itch ein statistisch signifikanter Unterschied zu Woche 52 zugunsten von Elafibranor gegenüber Placebo für den Gesamtscore (LS Mean Differenz: -1,30; (95%-KI: [-2,43; -0,18]) sowie die Domäne „Richtung“ (LS Mean Differenz: -0,48; 95%-KI [-0,88; -0,07]) gezeigt werden.

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

Studie ELATIVE 5-D Itch ¹⁾	Elafibranor N = 108	Placebo N = 53
Gesamtscore		
Baseline n (%) MW (SD)	107 (99,1) 11,8 (4,61)	52 (98,1) 11,9 (4,44)
Woche 52 n (%) MW (SD)	95 (88,0) 9,85 (3,85)	47 (88,7) 11,3 (5,00)
Veränderung von Baseline bis Woche 52 n (%) ²⁾ LS Mean [95%-KI] ³⁾	108 (100) -1,94 [-2,59; -1,29]	53 (100) -0,64 [-1,58; 0,30]
LS Mean Difference [95%-KI]; p-Wert ³⁾ SMD [95%-KI]	-1,30 [-2,43; -0,18]; 0,023 -0,40 [-0,76; -0,05]	

Studie ELATIVE 5-D Itch¹⁾	Elafibranor N = 108	Placebo N = 53
Domäne „Dauer“		
<i>Baseline</i> n (%) MW (SD)	107 (99,1) 1,57 (1,16)	52 (98,1) 1,44 (0,89)
<i>Woche 52</i> n (%) MW (SD)	95 (88,0) 1,27 (0,76)	47 (88,7) 1,45 (0,97)
<i>Veränderung von Baseline bis Woche 52</i> n (%) ²⁾ LS Mean [95%-KI] ³⁾	108 (100) -0,27 [-0,40;-0,14]	53 (100) -0,06 [-0,24; 0,13]
LS Mean Difference [95%-KI]; p-Wert ³⁾	-0,22 [-0,44; 0,01]; k. A.	
Domäne „Schweregrad“		
<i>Baseline</i> n (%) MW (SD)	107 (99,1) 2,33 (0,98)	52 (98,1) 2,31 (1,13)
<i>Woche 52</i> n (%) MW (SD)	95 (88,0) 1,97 (0,93)	47 (88,7) 2,17 (1,13)
<i>Veränderung von Baseline bis Woche 52</i> n (%) ²⁾ LS Mean [95%-KI] ³⁾	108 (100) -0,34 [-0,49;-0,20]	53 (100) -0,12 [-0,34; 0,09]
LS Mean Difference [95%-KI]; p-Wert ³⁾	-0,22 [-0,48; 0,03]; k. A.	
Domäne „Richtung“		
<i>Baseline</i> n (%) MW (SD)	107 (99,1) 3,47 (1,14)	52 (98,1) 3,50 (1,15)
<i>Woche 52</i> n (%) MW (SD)	95 (88,0) 2,97 (1,24)	47 (88,7) 3,53 (1,10)
<i>Veränderung von Baseline bis Woche 52</i> n (%) ²⁾ LS Mean [95%-KI] ³⁾	108 (100) -0,45 [-0,71; -0,29]	53 (100) -0,00 [-0,34; 0,33]
LS Mean Difference [95%-KI]; p-Wert ³⁾ SMD [95%-KI]	-0,48 [-0,88; -0,07]; k, A, -0,41 [-0,77; -0,06]	
Domäne „Verteilung“		
<i>Baseline</i> n (%) MW (SD)	107 (99,1) 2,15 (1,26)	52 (98,1) 2,19 (1,16)
<i>Woche 52</i> n (%) MW (SD)	95 (88,0) 1,87 (1,10)	47 (88,7) 2,02 (1,34)
<i>Veränderung von Baseline bis Woche 52</i> n (%) ²⁾ LS Mean [95%-KI] ³⁾	108 (100) -0,29 [-0,46; -0,11]	53 (100) -0,14 [-0,39; 0,11]
LS Mean Difference [95%-KI]; p-Wert ³⁾	-0,15 [-0,45; 0,15]; k. A.	

Studie ELATIVE 5-D Itch ¹⁾	Elafibranor N = 108	Placebo N = 53
Domäne „Behinderung“		
<i>Baseline</i> n (%) MW (SD)	107 (99,1) 2,27 (1,38)	52 (98,1) 2,42 (1,38)
<i>Woche 52</i> n (%) MW (SD)	95 (88,0) 1,77 (1,09)	47 (88,7) 2,11 (1,42)
<i>Veränderung von Baseline bis Woche 52</i> n (%) ²⁾ LS Mean [95%-KI] ³⁾	108 (100) -0,51 [-0,71; -0,31]	53 (100) -0,22 [-0,51; 0,08]
LS Mean Difference [95%-KI]; p-Wert ³⁾	-0,29 [-0,65; 0,06]; 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⁾ Anzahl Personen zu Woche 52. Teilnehmende, die die Studienmedikation abgebrochen haben (Elafibranor: n = 12 (11,0 %) vs. Placebo: n = 6 (11,3 %) oder die eine Notfallmedikation aufgrund von PBC (0 Personen je Behandlungsarm) benötigten, wurden als fehlend gewertet. Weitere fehlende Daten wurden unter 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 und Patient als zufälliger Effekt.

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.

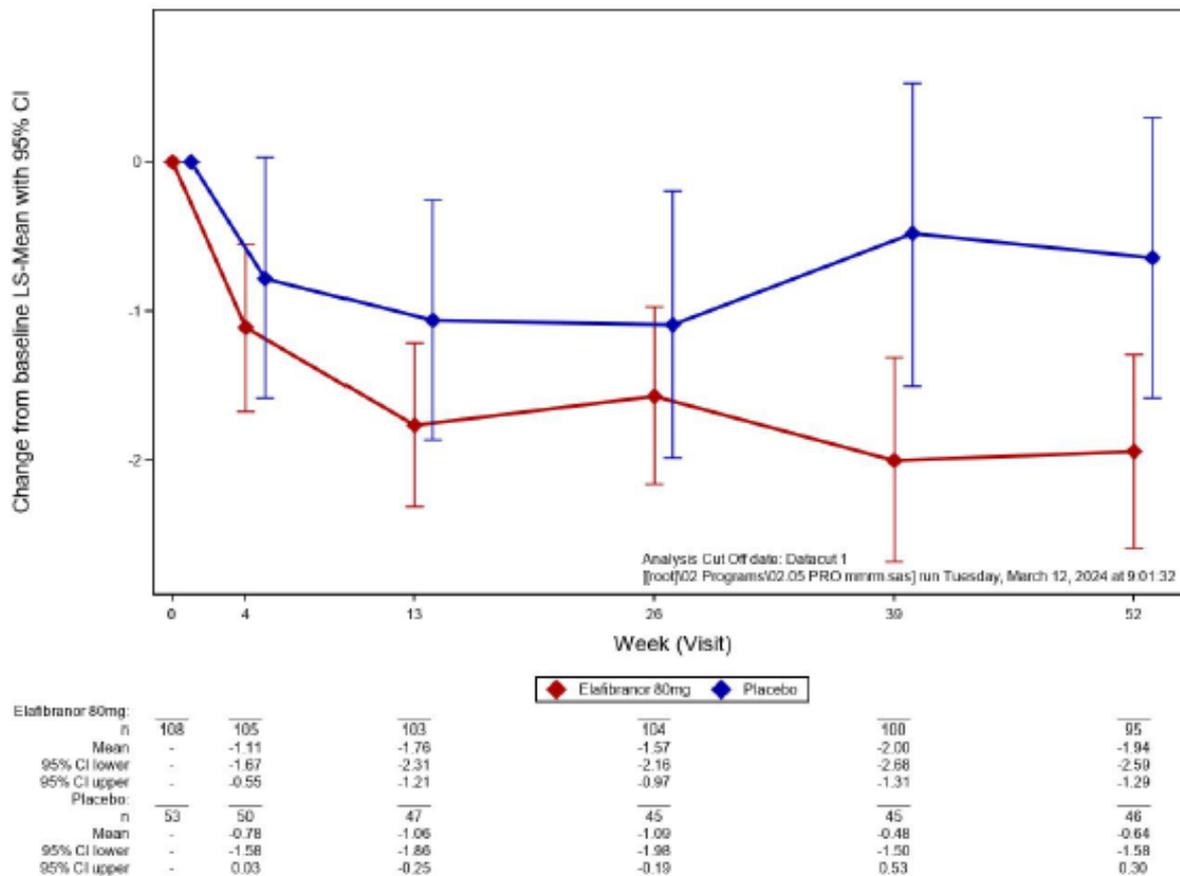


Abbildung: Verlauf des Gesamtscores der 5-D Itch bis Woche 52; Studie ELATIVE, ITT-Population (finaler DS: 01.06.2023) [4]

EQ-5D-5L-VAS

Für den Endpunkt „EQ-5D-5L-VAS“ werden die Responderanalysen zu Woche 52 dargestellt (Tabelle 6).

Tabelle 6: Klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung um mind. 15 %¹⁾ der EQ-5D-5L-VAS zu Woche 52; Studie ELATIVE, ITT-Population (finaler DS: 01.06.2023)

Studie ELATIVE EQ-5D-5L-VAS²⁾³⁾	Elafibranor N = 108 n (%)	Placebo N = 53 n (%)	RR [95%-KI]⁴⁾; p-Wert⁴⁾
<i>Verbesserung um ≥ 15 % Verfügbare Werte⁵⁾ Ereignisse</i>	95 (88,0) 18 (16,7)	47 (88,7) 7 (13,2)	1,28 [0,59; 2,76]; 0,53
<i>Verschlechterung um ≥ 15 %⁶⁾ Verfügbare Werte⁵⁾ Ereignisse</i>	95 (88,0) 8 (7,40)	47 (88,7) 3 (5,66)	1,29 [0,36; 4,63]; 0,69

¹⁾ Es wurde eine Responseschwelle von ≥ 15 mm definiert.

²⁾ Gesamtscore: „0“ (= schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis „100“ (= bester vorstellbarer Gesundheitszustand).

³⁾ Werte zu Baseline: Elafibranor (n = 106): 68,1 mm (SD: 19,5) vs. Placebo (n = 50): 71,8 mm (SD: 19,0).

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

⁵⁾ Fehlende Werte gingen als Non-Responder in die Analysen ein. Dies entspricht nahezu dem Anteil an Personen mit Abbruch der Studienmedikation bis Woche 52 (Elafibranor: n = 12 (11,0 %) vs. Placebo: n = 6 (11,3 %)).

⁶⁾ Ergebnisse zur Verschlechterung um mind. 15 % werden ergänzend dargestellt (siehe Ausführungen in Kapitel 6).

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; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; TB: Gesamtbilirubin; ULN: Upper Limit of Normal.

ESS

Für den Endpunkt „ESS“ werden die Responderanalysen zu Woche 52 dargestellt (Tabelle 7).

Tabelle 7: Klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung um mind. 15 %¹⁾ der ESS zu Woche 52; Studie ELATIVE, ITT-Population (finaler DS: 01.06.2023)

Studie ELATIVE ESS²⁾³⁾	Elafibranor N = 108 n (%)	Placebo N = 53 n (%)	RR [95%-KI]⁴⁾; p-Wert⁴⁾
<i>Verbesserung um ≥ 15 % Verfügbare Werte⁵⁾ Ereignisse</i>	95 (88,0) 14 (13,0)	47 (88,7) 7 (13,2)	0,99 [0,43; 2,28]; 0,97
<i>Verschlechterung um ≥ 15 %⁶⁾ Verfügbare Werte⁵⁾ Ereignisse</i>	95 (88,0) 15 (13,9)	47 (88,7) 11 (20,8)	0,67 [0,33; 1,36]; 0,27

¹⁾ Es wurde eine Responseschwelle von $\geq 3,6$ Punkten definiert.

²⁾ 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.

³⁾ Werte zu Baseline: Elafibranor (n = 106): 8,32 Punkte (SD: 5,07) vs. Placebo (n = 50): 8,77 Punkte (SD: 5,60).

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

⁵⁾ Fehlende Werte gingen als Non-Responder in die Analysen ein. Dies entspricht nahezu dem Anteil an Personen mit Abbruch der Studienmedikation bis Woche 52 (Elafibranor: n = 12 (11,0 %) vs. Placebo: n = 6 (11,3 %)).

⁶⁾ Ergebnisse zur Verschlechterung um mind. 15 % werden ergänzend dargestellt (siehe Ausführungen in Kapitel 6).

Abkürzungen: ALP: Alkalische Phosphatase; DS: Datenschnitt; ESS: Epworth Sleepiness Scale; KI: Konfidenzintervall; ITT: Intention to Treat; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; TB: Gesamtbilirubin; ULN: Upper Limit of Normal.

PROMIS Fatigue Short Form 7a

Für den Endpunkt „PROMIS Fatigue Short Form 7a“ werden die Responderanalysen zu Woche 52 dargestellt (Tabelle 8).

Tabelle 8: Klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung um mind. 15 %¹⁾ des PROMIS Fatigue Short Form 7a zu Woche 52; Studie ELATIVE, ITT-Population (finaler DS: 01.06.2023)

Studie ELATIVE PROMIS Fatigue Short Form 7a ²⁾³⁾	Elafibranor N = 108 n (%)	Placebo N = 53 n (%)	RR [95%-KI] ⁴⁾ ; p-Wert ⁴⁾
Verbesserung um $\geq 15\%$ Verfügbare Werte ⁵⁾ Ereignisse	95 (88,0) 21 (19,4)	47 (88,7) 7 (13,2)	1,47 [0,67; 3,25]; 0,33
Verschlechterung um $\geq 15\%$ ⁶⁾ Verfügbare Werte ⁵⁾ Ereignisse	95 (88,0) 6 (5,6)	47 (88,7) 3 (5,7)	0,97 [0,25; 3,84] ⁷⁾ ; 0,97

¹⁾ Es wurde eine Responseschwelle von 8,07 Punkten definiert.

²⁾ Der Gesamtscore (7–35 Punkte) 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. Der-T-Score kann folgende Werte annehmen: 29,4 (SE: 5,3) bis 83,2 (SE: 4,1). Niedrigere Werte stellen eine geringe, höhere Werte eine höhere Belastung dar.

³⁾ Werte zu Baseline: Elafibranor (n = 106): 55,9 Punkte (SD: 11,6) vs. Placebo (n = 50): 54,7 Punkte (SD: 11,2).

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

⁵⁾ Fehlende Werte gingen als Non-Responder in die Analysen ein. Dies entspricht nahezu dem Anteil an Personen mit Abbruch der Studienmedikation bis Woche 52 (Elafibranor: n = 12 (11,0 %) vs. Placebo: n = 6 (11,3 %)).

⁶⁾ Ergebnisse zur Verschlechterung um mind. 15 % werden ergänzend dargestellt (siehe Ausführungen in Kapitel 6).

⁷⁾ Berechnung des RR mittels nicht-stratifizierter Analyse, sofern in einem Behandlungsarm 0 Ereignisse auftraten.

Abkürzungen: ALP: Alkalische Phosphatase; DS: Datenschnitt; KI: Konfidenzintervall; ITT: Intention to Treat; MW: Mittelwert; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TB: Gesamtbilirubin; ULN: Upper Limit of Normal.

5.3 Lebensqualität

PBC-40

Für den Endpunkt „PBC-40“ werden die Responderanalysen zu Woche 52 dargestellt (Tabelle 9).

Tabelle 9: Klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung um mind. 15 %¹⁾ des PBC-40 zu Woche 52; Studie ELATIVE, ITT-Population (finaler DS: 01.06.2023)

Studie ELATIVE PBC-40 ²⁾	Elafibranor N = 108 n (%)	Placebo N = 53 n (%)	RR [95%-KI] ³⁾ ; p-Wert ³⁾
Domäne „Juckreiz“ (3 Items)⁴⁾			
Verbesserung um $\geq 15\%$ Verfügbare Werte ⁵⁾ Ereignisse	95 (88,0) 40 (37,0)	47 (88,7) 9 (17,0)	2,19 [1,16; 4,15]; 0,008
Verschlechterung um $\geq 15\%$ ⁶⁾ Verfügbare Werte ⁵⁾ Ereignisse	95 (88,0) 5 (4,62)	47 (88,7) 8 (15,1)	0,30 [0,10; 0,90]; 0,023
Domäne „Generelle Symptome“ (7 Items)⁷⁾			
Verbesserung um $\geq 15\%$ Verfügbare Werte ⁵⁾ Ereignisse	95 (88,0) 8 (7,40)	47 (88,7) 7 (13,2)	0,56 [0,21; 1,49]; 0,24
Verschlechterung um $\geq 15\%$ ⁶⁾ Verfügbare Werte ⁵⁾ Ereignisse	95 (88,0) 7 (6,48)	47 (88,7) 3 (5,66)	1,16 [0,32; 4,16]; 0,82
Domäne „Fatigue“ (11 Items)⁸⁾			
Verbesserung um $\geq 15\%$ Verfügbare Werte ⁵⁾ Ereignisse	95 (88,0) 23 (21,3)	47 (88,7) 5 (9,43)	2,27 [0,92; 5,61]; 0,06
Verschlechterung um $\geq 15\%$ ⁶⁾ Verfügbare Werte ⁵⁾ Ereignisse	95 (88,0) 8 (7,40)	47 (88,7) 1 (1,89)	3,92 [0,50; 30,73]; 0,16
Domäne „Kognitive Funktion“ (6 Items)⁹⁾			
Verbesserung um $\geq 15\%$ Verfügbare Werte ⁵⁾ Ereignisse	95 (88,0) 22 (20,4)	47 (88,7) 11 (20,8)	0,98 [0,51; 1,88]; 0,96
Verschlechterung um $\geq 15\%$ ⁶⁾ Verfügbare Werte ⁵⁾ Ereignisse	95 (88,0) 15 (13,9)	47 (88,7) 4 (7,55)	1,84 [0,63; 5,34]; 0,25
Domäne „Emotionale Funktion“ (3 Items)¹⁰⁾			
Verbesserung um $\geq 15\%$ Verfügbare Werte ⁵⁾ Ereignisse	95 (88,0) 27 (25,0)	47 (88,7) 14 (26,4)	0,95 [0,55; 1,66]; 0,86
Verschlechterung um $\geq 15\%$ ⁶⁾ Verfügbare Werte ⁵⁾ Ereignisse	95 (88,0) 12 (11,1)	47 (88,7) 5 (9,43)	1,18 [0,43; 3,20]; 0,75

Studie ELATIVE PBC-40 ²⁾	Elafibranor N = 108 n (%)	Placebo N = 53 n (%)	RR [95%-KI] ³⁾ ; p-Wert ³⁾
Domäne „Soziale Funktion“ (10 Items)¹¹⁾			
Verbesserung um $\geq 15\%$ Verfügbare Werte ⁵⁾ Ereignisse	95 (88,0) 21 (19,4)	47 (88,7) 8 (15,1)	1,29 [0,61; 2,72]; 0,50
Verschlechterung um $\geq 15\%$ ⁶⁾ Verfügbare Werte ⁵⁾ Ereignisse	95 (88,0) 11 (10,2)	47 (88,7) 6 (11,3)	0,90 [0,34; 2,36]; 0,83

¹⁾ Folgende Responseschwellen sind für die Domänen des PBC-40 definiert: „Juckreiz“ (3–15 Punkte): $\geq 1,8$ Punkte; „Generelle Symptome“ (7–35 Punkte): $\geq 4,2$ Punkte; „Fatigue“ (11–55 Punkte): $\geq 6,6$ Punkte; „Kognitive Funktion“ (6–30 Punkte): $\geq 3,6$ Punkte; „Emotionale Funktion“ (3–15 Punkte): $\geq 1,8$ Punkte; „Soziale Funktion“ (10–50 Punkte): $\geq 6,0$ Punkte.

²⁾ Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Personen mit PBC, der aus 6 Domänen mit insgesamt 40 Items besteht. 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.

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

⁴⁾ Werte zu Baseline für die Domäne „Juckreiz“: Elafibranor (n = 106): 5,79 Punkte (SD: 3,58) vs. Placebo (n = 50): 5,25 Punkte (SD: 3,70).

⁵⁾ Fehlende Werte gingen als Non-Responder in die Analysen ein. Dies entspricht nahezu dem Anteil an Personen mit Abbruch der Studienmedikation bis Woche 52 (Elafibranor: n = 12 (11,0 %) vs. Placebo: n = 6 (11,3%)).

⁶⁾ Ergebnisse zur Verschlechterung um mind. 15 % werden ergänzend dargestellt (siehe Ausführungen in Kapitel 6).

⁷⁾ Werte zu Baseline für die Domäne „Generelle Symptome“: Elafibranor (n = 106): 15,4 Punkte (SD: 5,65) vs. Placebo (n = 50): 15,6 Punkte (SD: 5,17).

⁸⁾ Werte zu Baseline für die Domäne „Fatigue“: Elafibranor (n = 106): 28,4 Punkte (SD: 11,6) vs. Placebo (n = 50): 28,5 Punkte (SD: 11,6).

⁹⁾ Werte zu Baseline für die Domäne „Kognitive Funktion“: Elafibranor (n = 106): 12,9 Punkte (SD: 6,39) vs. Placebo (n = 50): 13,4 Punkte (SD: 6,74).

¹⁰⁾ Werte zu Baseline für die Domäne „Emotionale Funktion“: Elafibranor (n = 106): 8,02 Punkte (SD: 3,40) vs. Placebo (n = 50): 8,33 Punkte (SD: 3,33).

¹¹⁾ Werte zu Baseline für die Domäne „Soziale Funktion“: Elafibranor (n = 106): 24,6 Punkte (SD: 8,36) vs. Placebo (n = 50): 24,1 Punkte (SD: 8,23).

Abkürzungen: ALP: Alkalische Phosphatase; DS: Datenschnitt; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; PBC: Primäre biliäre Cholangitis; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; TB: Gesamtbilirubin; ULN: Upper Limit of Normal.

MMRM

Für die Domäne „Juckreiz“ des Endpunkts „PBC-40“ wurden für die Auswertung der kontinuierlichen Daten mittels MMRM (LS Mean Difference: -1,16 (95%-KI: [-1,98; -0,33]); p = 0,007) Ergebnisse zum Hedges' g (-0,49 (95%-KI: [-0,85; -0,13])) nachgereicht.

6 Zusammenfassung

Für die Endpunkte „PBC Worst Itch NRS“, „5-D Itch“, „ESS“, „EQ-5D-5L-VAS“, „PROMIS Fatigue Short Form 7a“ und „PBC-40“ wurden Responderanalysen für eine Verbesserung und Verschlechterung um mindestens 15 % zu Woche 52 der Studie ELATIVE eingereicht. Es wurde vom pU (falls möglich) das adjustierte Relative Risiko und der p-Wert unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet. Bei 0 Ereignissen in einem Behandlungsarm wurde das nicht-adjustierte Relative Risiko berechnet.

Für die MMRM-Analysen anhand der ITT-Population wird für die Endpunkte mit statistisch signifikantem Ergebnis Hedges' g dargestellt.

Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet „Primär biliäre Cholangitis“ handelt es sich um eine eher langsam progrediente Erkrankung, bei der die Auswertung unter Berücksichtigung eines längeren Zeitverlaufs gegenüber einer Auswertung nur zu einem Erhebungszeitpunkt bevorzugt wird. Als Therapieziel kann die Verlangsamung oder Verhinderung einer Progression der Erkrankung definiert werden. Bei dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet und der Studienpopulation von nicht ausreichend auf UDCA ansprechenden Patientinnen und Patienten (rund 95 %) wird als hauptsächliches Therapieziel eine Verbesserung der Symptomatik angesehen, was auch in einer S3-Leitlinie beschrieben ist [1]. Dies begründet sich neben den oben ausgeführten Aspekten damit, dass die Erkrankung beim überwiegenden Teil der vorliegenden Population noch nicht weit fortgeschritten ist (z. B. Studienausschlussgrund „Klinisch signifikante hepatische Dekompensation“) mit geringer oder noch keiner zirrhotischen Symptomatik wie Aszites. Im EPAR wird ebenfalls ausgeführt, dass die Patientenpopulation der Studie ELATIVE überwiegend das frühe Krankheitsstadium widerspiegelt. Ergebnisse zu Untersuchungen in einer fortgeschrittenen Phase der Erkrankung sind noch ausstehend (Studie ELFIDENCE; Daten bis Mai 2030 erwartet) [2]. Als primäre Symptomatik scheint Juckreiz und Fatigue im Vordergrund zu stehen. Auch die Baseline-Werte der patientenrelevanten Endpunkte weisen insgesamt auf eine niedrige bis moderate Symptomlast hin. Daher werden im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Studie ELATIVE die Responderanalysen für eine Verbesserung um mindestens 15 % präferiert. Ergebnisse zu den Responderanalysen für eine Verschlechterung um mindestens 15 % werden hingegen nur ergänzend dargestellt.

Es wurden Post-hoc-Responderanalysen für einen Erhebungszeitpunkt zu Studienende (Woche 52) eingereicht, weitere Auswertungen, wie Responderanalysen zur (mehrfach) bestätigten Veränderung, liegen nicht vor. Beim täglich erhobenen PBC Worst Itch NRS wurde zu Woche 52 ein Mittelwert über die letzten 28 Tage gebildet, während der Bezugszeitraum bei den übrigen herangezogenen Patient-Reported Outcomes (PRO) der Kategorie „Morbidity“ 1 bis 14 Tage beträgt. Bei der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels PBC-40 wird ein Bezugszeitraum von 4 Wochen angegeben. Die Erhebung dieser Endpunkte fand zum Ende der doppelblinden Studienphase (bis Woche 52) ca. alle 13 Wochen statt. Die vom pU post hoc eingereichten Responderanalysen zum Studienende zu Woche 52 werden methodisch, bis auf den für das chronische Anwendungsgebiet teilweise (sehr) kurzen Bezugszeitraum, als geeignet angesehen. Die Auswertung der kontinuierlichen Daten mittels MMRM werden jedoch aufgrund der oben aufgeführten Punkte bevorzugt, um die Symptomlast über den gesamten 52-Wochen-Zeitraum abzubilden.

PBC Worst Itch NRS

Für den Endpunkt „PBC Worst Itch NRS“ konnte bei den Responderanalysen für eine Verbesserung um mindestens 15 % zu Woche 52 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt werden.

Es gingen Werte von ca. 74 % der ITT-Population in die Analysen ein. Fehlende Daten wurden als Non-Responder imputiert. Der Anteil von ca. 25 % an fehlenden Werten lässt sich nicht allein durch den Abbruch der Studienmedikation erklären, der in beiden Behandlungsarmen bei ca. 11 % lag. Weitere Angaben wurden nicht vorgelegt.

Das Verzerrungspotential wird als hoch angesehen, die Ergebnissicherheit ist eingeschränkt.

5-D Itch

Für den 5-D Itch wurden Responderanalysen mit einer Responseschwelle von ≥ 15 % zu Woche 52 sowie MMRM-Analysen bis Woche 52 vorgelegt.

Es zeigt sich bei der Responderanalyse für eine Verbesserung um ≥ 15 % zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Elafibranor gegenüber Placebo in den Domänen „Richtung“ (RR: 1,84 (95%-KI: [1,04; 3,25]) und „Schweregrad“ (RR: 2,36 (95%-KI: [1,23; 4,52])).

Bei der Auswertung von kontinuierlichen Daten mittels MMRM bis Woche 52 konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Elafibranor gegenüber Placebo im Gesamtscore (LS Mean Difference: -1,30 (95%-KI: [-2,43; -0,18])) sowie in der Domäne „Richtung“ (LS Mean Difference: -0,48 (95%-KI: [-0,88; -0,07])) beobachtet werden.

Auf Basis von Hedges' g (einem Hilfskriterium zur Einschätzung klinischer Relevanz) lässt sich für den Gesamtscore bzw. die Domäne „Schweregrad“ nicht ableiten, dass ein klinisch relevanter Effekt vorliegt (siehe Tabelle 9).

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

PBC-40

Für die Domäne „Juckreiz“ des PBC-40 konnte bei der Responderanalyse für eine Verbesserung um mindestens 15 % ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Elafibranor gegenüber Placebo beobachtet werden (RR: 2,19 (95%-KI: [1,16; 4,15])).

Bei der Auswertung von kontinuierlichen Daten mittels MMRM bis Woche 52 konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Elafibranor gegenüber Placebo in der Domäne „Juckreiz“ des PBC-40 (LS Mean Difference: -1,16 (95%-KI: [-1,98; -0,33])) beobachtet werden.

Auf Basis von Hedges' g (einem Hilfskriterium zur Einschätzung klinischer Relevanz) lässt sich nicht ableiten, dass ein klinisch relevanter Effekt vorliegt.

Das Verzerrungspotential wird als niedrig angesehen, die Aussagesicherheit ist nicht eingeschränkt

ESS, EQ-5D-5L-VAS und PROMIS Fatigue Short Form 7a

Für die Endpunkte „ESS“, „EQ-5D-5L-VAS“ und „PROMIS Fatigue Short Form 7a“ konnte bei den Responderanalysen für eine Verbesserung um mindestens 15 % zu Woche 52 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt werden.

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

Referenzen

1. **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS).** Seltene Lebererkrankungen (LeiSe LebEr) – autoimmune Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter; S3-Leitlinie, Langfassung 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 021-027. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2025. [Zugriff: 10.03.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-027|_S3_Seltene-Lebererkrankungen-LeiSeLebEr-autoimmune-Lebererkrankungen-Paediatric-Erwachsenenalter_2025-02.pdf.
2. **European Medicines Agency (EMA).** Iqirvo: EPAR public assessment report EMEA/H/C/006231/0000 [online]. Amsterdam (NED): EMA; 2024. [Zugriff: 14.03.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/iqirvo-epar-public-assessment-report_en.pdf.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung 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 Elafibranor [online]. Berlin (GER): G-BA; 15.01.2025. [Zugriff: 13.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8088/2024-10-15_Nutzenbewertung-G-BA_Elafibranor_D-1115.pdf.
4. **Ipsen Pharma.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: 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 [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss; 14.10.2024. [Zugriff: 13.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8087/2024_10_14_Modul4A_Elafibranor.pdf.
5. **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.
6. **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.
7. **Ipsen Pharma.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Elafibranor/Iqirvo [unveröffentlicht]. 04.02.2025.
8. **Ipsen Pharma.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Elafibranor/Iqirvo [unveröffentlicht]. 27.02.2025.
9. **Ipsen Pharma.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Elafibranor/Iqirvo; Nachreichung, Anlage 1: study Elafibranor pbc - post hoc statistical analysis [unveröffentlicht]. 27.02.2025.
10. **Ipsen Pharma.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Elafibranor/Iqirvo; Nachreichung, Anlage 2: study Elafibranor pbc - binary outcome analysis [unveröffentlicht]. 27.02.2025.