

Absender:

The International PBC Summit
c/o The PBC Foundation
Unit 1, Dunfermline Business Centre
Izatt Avenue
Dunfermline, Fife, KY11 3BZ
United Kingdom

Per E-Mail:

European Medicines Agency/Committee for Medicinal Products for Human Use

Dr. Bruno Sepodes (bsepodes@ff.ulisboa.pt)

Dr. Joachim Musaus (joachim.musaus@ema.europa.eu)

Food and Drug Administration, Division of Hepatology and Nutrition

Dr. Frank Anania (frank.anania@fda.hhs.gov)

Health Canada

Dr. Supriya Sharma (supriya.sharma@hc-sc.gc.ca)

Medicines & Healthcare products Regulatory Agency

Dr. Greeves Kondowe (greeves.kondowe@mhra.gov.uk)

Norwegian Medical Products Agency (NOMA) post@noma.no

Dr. Marit Hystad (Marit.Hystad@dmp.no)

CC: Nye Metoder (nyemetoder@helse-sorost.no)

CC: Professor Dr. Bjorn Egil Vikse (bjorn.egil.vikse@helse-vest.no)

Swissmedic, Swiss Agency for Therapeutic Products

Dr Eveline Trachsel (eveline.trachsel@swissmedic.ch)

Patientinnen und Patienten mit PBC bitten um Ihre Zusammenarbeit bei der Schaffung eines Weges zur vollständigen Zulassung von Zweitlinientherapien ohne langfristige placebokontrollierte klinische Studien

Sehr geehrte Drs. Sepodes, Musaus, Anania, Sharma, Kondowe, Hystad und Trachsel,

Der **International PBC Summit** bittet Sie dringend um Ihre Zusammenarbeit, um eine Lösung für die Überführung der bedingten beziehungsweise beschleunigten Zulassung in eine reguläre beziehungsweise vollständige Zulassung von Zweitlinientherapien für die primär biliäre Cholangitis (PBC) zu finden. Der **International PBC Summit** ist ein von Patientinnen und

Patienten geführtes Konsortium von Menschen, die sich für eine Verbesserung des Lebens von Patientinnen und Patienten mit PBC einsetzen. Ihm gehören Patientinnen und Patienten, Patientenvertretungsorganisationen, Forschende aus dem akademischen Bereich, medizinische Fachkräfte sowie Vertreterinnen und Vertreter der Industrie aus sechs Kontinenten an. Zu den Teilnehmenden zählen Personen und Organisationen aus Kanada, der Europäischen Union, dem Vereinigten Königreich und den Vereinigten Staaten. Weitere Einzelheiten finden Sie in Anhang 1.

Zum Hintergrund: PBC ist eine lebenslang bestehende autoimmune cholestatische Lebererkrankung, die ohne wirksame Kontrolle zu fortschreitender Fibrose, Leberzirrhose, Lebertransplantation und vorzeitigem Tod führen kann. PBC betrifft überwiegend Frauen im Alter von 40 bis 70 Jahren; die weltweiten Inzidenzraten liegen zwischen 0,84 und 2,75 Patientinnen und Patienten pro 100.000 Personen.

Bereits in frühen Krankheitsstadien stellt PBC für viele, wenn auch nicht für alle Betroffenen, eine erhebliche Belastung dar. Patientinnen und Patienten mit PBC berichten im Vergleich zu Kontrollpopulationen über eine geringere gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL), mit weitreichenden Auswirkungen auf die psychische, soziale, emotionale und körperliche Gesundheit. Zentrale und periphere Fatigue sowie Pruritus gehören zu den am stärksten beeinträchtigenden Symptomen und schränken die Lebensqualität und die Funktionsfähigkeit im Alltag erheblich ein.

Obwohl PBC eine seltene Erkrankung ist, ist sie in den Statistiken zu Lebertransplantationen überproportional vertreten, insbesondere aufgrund des weiterhin bestehenden ungedeckten medizinischen Bedarfs. Das Leben mit PBC stellt für Patientinnen und Patienten sowie für unsere Familien und betreuenden beziehungsweise pflegenden Angehörigen eine größere Belastung dar als das Leben mit anderen autoimmunen Lebererkrankungen. Schreitet die Erkrankung zu einer Leberzirrhose und anschließend zu einer Dekompensation fort, leiden die Betroffenen unter einer erheblich eingeschränkten Lebensqualität, einer immensen Symptombelastung und der psychischen Belastung, die mit ihrer verschlechterten Prognose verbunden ist. (Literaturangaben finden sich in Anhang 3.)

Beim **International PBC Summit 2026** im April haben wir festgestellt, dass es notwendig ist, mit den Gesundheits- und Zulassungsbehörden in einen Dialog zu treten, um einen für alle Seiten akzeptablen weiteren Weg zu vereinbaren.

Wir, Patientinnen und Patienten mit PBC sowie unsere Teams aus medizinischen Fachkräften und Patientenorganisationen, sind uns bewusst, dass die Zulassungsbehörden randomisierte, placebokontrollierte interventionelle klinische Studien als Goldstandard der Evidenz betrachten. Ebenso verstehen wir, dass Studien, in die Real-World-Daten einbezogen werden, ein gewisses Maß an Unsicherheit beinhalten, da die festgestellten Effekte trotz stetig verbesserter statistischer Methoden immer einen gewissen Grad an Confounding enthalten

werden, der sich aus der gemeinsamen Bewertung der Behandlungsentscheidung und des Behandlungseffekts ergibt. Wir wissen außerdem, dass die Zulassungsbehörden bei anderen, noch selteneren Orphan-Indikationen regulatorische Flexibilität genutzt haben, um solche Daten bei regulatorischen Entscheidungen zu berücksichtigen.

Als Gemeinschaft vertreten wir nach sorgfältiger Abwägung und auf Grundlage der in Abschnitt 1.1 der beigefügten EASL-AASLD-Delphi-Konsensserklärung beschriebenen Evidenz die Auffassung, dass der klinische Nutzen einer auf die Senkung der alkalischen Phosphatase (ALP) ausgerichteten Therapie bei PBC hinreichend belegt ist. Wir akzeptieren die in diesen Studien verbleibende Unsicherheit aufgrund möglichen Confoundings.

Nicht akzeptieren können wir hingegen, über längere Zeit mit hohen ALP- und/oder Bilirubinwerten leben zu müssen, angesichts des dokumentierten und realen Risikos, dass unsere PBC zu einer Leberdekompensation fortschreitet, eine Lebertransplantation erforderlich wird oder wir an der Erkrankung versterben, während wir im Placeboarm einer Langzeitstudie keine wirksame Zweitlinientherapie erhalten.

Wir sind überzeugt, dass die Zulassungsbehörden und Unternehmen die vorhandene Evidenz und deren Einschränkungen in der Produktinformation angemessen darstellen können, sodass wir als Patientinnen und Patienten gemeinsam mit unseren behandelnden medizinischen Fachkräften die richtigen Therapieentscheidungen treffen können.

In unserem täglichen Leben erleben wir die Wirkungen eines Arzneimittels niemals isoliert; wir leben stets mit den kombinierten Auswirkungen der Entscheidung, ein Arzneimittel einzunehmen, und seiner Wirkung. In diesem Sinne bilden die in Real-World-Studien beobachteten Effekte unsere tatsächliche Lebensrealität genauer ab. Dies stellt selbstverständlich sowohl eine Chance als auch eine Herausforderung dar. Der derzeitige Ansatz mit placebokontrollierten Bestätigungsstudien zur Behandlung von PBC ist jedoch nicht umsetzbar und lässt uns ausschließlich mit Herausforderungen zurück, von denen die meisten kaum zu überwinden sind.

Wir bitten die Zulassungsbehörden daher, gemeinsam mit Patientinnen und Patienten, Patientenvertreterinnen und -vertretern sowie unseren Partnern aus Wissenschaft und Industrie nicht placebokontrollierte Studiendesigns für konfirmatorische Studien bei PBC zu vereinbaren, wie sie in Abschnitt 2 der beigefügten Konsensserklärung empfohlen werden. Diese Studiendesigns werden es uns als Patientinnen und Patienten ermöglichen, an solchen Studien teilzunehmen, und wir sind überzeugt, dass sie Ihnen zugleich ermöglichen werden, auf Grundlage der erzielten Ergebnisse regulatorische Entscheidungen zu treffen.

Wir bitten Sie respektvoll darum, sich mit ausgewählten Vertreterinnen und Vertretern der Patientengemeinschaft zu treffen, um dieses Anliegen gemeinsam weiter voranzubringen.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit in dieser Angelegenheit. Für Erläuterungen oder die Beantwortung etwaiger Fragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

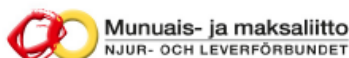
Die unterzeichnenden Patientenvertretungsorganisationen

Contact: robert@pbcfoundation.international

Asociación Albi-
España
Italy AMAF APS
Australia Liver Foundation
Botswana Organisation for
Rare Diseases (BORDIS)
Casa Hunter
CBP Portugal
Croatian Rare Liver Foundation
Deutsche Leberhilfe e.V.

Dutch Liver Patients
Association (NLV)
The Finnish Kidney and
Liver Association
Forening for Autoimmune
Leversykdommer (FAL)
Fundacion Sayani
Hepactive
Hepatitis Hilfe
Hetz

Leverforenigen Denmark
Liver Patients International
Mijnlever
PBC Föreningen Sverige
PBC Foundation
SLAP
Swiss HePa - Swiss Liver
Patients Association
Friends of PBC Foundation

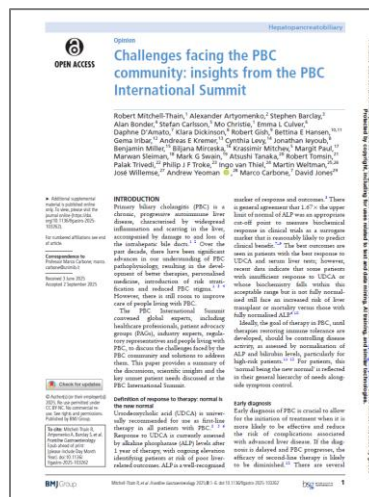


Anhang 1 International PBC Summit

Der **International PBC Summit** ist eine jährlich stattfindende internationale Veranstaltung, die für ihren einzigartigen Ansatz anerkannt ist: Sie bringt alle Interessengruppen der PBC-Community zusammen, um ungedeckte Bedarfe zu identifizieren und sinnvolle Lösungen zu ermöglichen. Der Summit verfolgt bewusst einen mutigen und unkonventionellen Ansatz, der den Teilnehmenden im Raum mehr Einfluss gibt als den Personen auf der Bühne. Es handelt sich um eine in besonderem Maße gemeinschaftliche und interaktive Veranstaltung.

Beim **International PBC Summit** begegnen sich alle Teilnehmenden auf Augenhöhe: Nachnamen, Positionen, Titel oder auch Unternehmenszugehörigkeiten spielen keine Rolle. Wir kommen als Expertinnen und Experten zusammen und bringen unser gemeinsames Wissen ein, um das Leben der von PBC betroffenen Menschen zu verbessern. Beim Summit liegt die Entscheidungsmacht nicht am Rednerpult, sondern bei den Teilnehmenden selbst: Sie entscheiden, wie es weitergeht und an welchen Themen im Laufe des Jahres gearbeitet werden soll. Jede und jeder kann am Rednerpult oder auch in den Gruppendiskussionen Gedanken und Ideen einbringen, deren jeweiliger Wert dann gemeinsam erörtert werden kann. Es gibt einen vorgesehenen Ablauf, doch die inhaltliche Agenda wird im Verlauf der Veranstaltung von den Teilnehmenden des Summit selbst bestimmt.

Das beigefügte Paper mit dem Titel „**Challenges facing the PBC community: insights from the PBC International Summit**“ enthält eine Zusammenfassung der Diskussionen, wissenschaftlichen Erkenntnisse und wichtigsten ungedeckten Bedürfnisse von Patientinnen und Patienten, die beim **2025 PBC International Summit** erörtert wurden.



Anhang 2 EASL-AASLD Delphi Consensus Statement

a. Vorhandene Evidenz (Abschnitt 1.1)

b. Alternative Studiendesigns ohne langfristige Placebo-Behandlung (Abschnitt 2)

ARTICLE IN PRESS	
1.1. What is the role of liver biometry in a biomarker in PBC clinical trial? During liver biometric studies, ALP levels are already related to disease progression¹¹⁻¹³ and disease outcomes. In ALP and GGT, the correlation between serum and liver levels of hepatic dysfunction, LT, and death in real-world observational studies. These associations have been proven in controlled clinical history cohorts in patients treated with UDCA, and more recently in those receiving monoclonal antibodies.¹⁴⁻¹⁶ For this reason, regulatory agencies encourage ALP and total bilirubin as secondary study endpoints of clinical outcome, supporting additional approval through accelerated pathways, although they have not yet been formally included in sample size calculations.¹⁷⁻¹⁹ The BMS on the association between biomarker markers and clinical outcomes were associated strongly in several meta-analyses of QCA and meta-analyses. Data for more recently published agents, including and excluding, are not yet available owing to their earlier time in clinical use. A systematic literature review identified six studies published between 1995 and 2016 assessing the role of biomarker markers in predicting directly measured outcomes in patients with PBC. The results showed that BSG patients (stage B3-4ALD) with follow-up ranging from 2.5 to 15 years, which showed reduced rates in UDCA-treated patients, but more recent studies also include patients in non-treatment therapies. QCA are biomarkers.²⁰ Evidence of directly measured outcomes varied, although the most common was a composite of liver transplantation and death at death in biometric studies. All studies assessing ALP or bilirubin at 12 months of QCA in secondary therapy showed significant associations with clinical outcomes (hazard ratio, $p < 0.001$ to $p < 0.0001$). Table 1.1.1. In the largest international cohort ($n = 4,445$), Lammert et al. demonstrated that the use of prior clinical outcomes increases with higher ALP. Patients with BSG and total bilirubin (ALP QCA for total bilirubin < 1.5 mg/dL, $p < 0.001$). These findings were independently confirmed in a large UK retrospective cohort ($n = 3,188$) from both secondary and tertiary centers, the additional effect of secondary and tertiary centers was associated with clinical outcomes (hazard ratio, $p < 0.001$ to $p < 0.0001$). The relevance of the evidence is limited by a substantial amount of missing data, particularly when follow-up analyses derived from the clinical PBC cohort which has been used for almost all studies.²¹ Furthermore, the heterogeneity in outcome definitions, however, the appropriateness of PBC in large international cohorts and the strong correlation between ALP and total bilirubin with clinical outcomes prior to any treatment use, are primary associations in PBC. Thus, data for biomarker markers are lacking in biometric studies. QCA patients were used to include the role of liver biometric markers as outcome in PBC clinical trials. Assessment across outcomes was uniformly high with direct evidence for all items. Specifically, there was complete agreement (100%) for ALP and total bilirubin levels after 12 months of UDCA therapy were associated with clinical outcomes, and neurocognitive impairment (Biliverdin) to cover assessing associations over several clinical treatments. Design effects were also uniformly supported the prognostic value of evidence to AET, secondary endpoints, AET, clinical outcomes, and ALP given pathologic evidence of more significant (Table 1.1.1.1). Overall, 90% assessed the appropriateness that clinical biometric response (ALP < 1.5 U/L, ALP, and serum bilirubin) would be appropriate to assess secondary endpoints, respectively, in phase II PBC clinical trials or at least 12 months of clinical follow-up to enable a biomarker of outcome. 75% of this is supported by studies comparing the different biomarkers of ALP, GGT, ALP, and total bilirubin their association with high discriminatory performance.²² However, more targeted biomarker endpoints, or complex response (ALP and total bilirubin) would be appropriate after longer prognostic value.²³	Recommendations 1.1.1.1. ALP levels at 12 months of QCA are associated with clinical outcomes in patients with PBC (ALP < 1.5 U/L, $p < 0.001$ to $p < 0.0001$). 1.1.1.2. ALP levels at 12 months of QCA are associated with clinical outcomes in patients with PBC (ALP < 1.5 U/L, $p < 0.001$ to $p < 0.0001$). 1.1.1.3. ALP levels at 12 months of QCA are associated with clinical outcomes in patients with PBC (ALP < 1.5 U/L, $p < 0.001$ to $p < 0.0001$). 1.1.1.4. ALP levels at 12 months of QCA are associated with clinical outcomes in patients with PBC (ALP < 1.5 U/L, $p < 0.001$ to $p < 0.0001$). 1.1.1.5. ALP levels at 12 months of QCA are associated with clinical outcomes in patients with PBC (ALP < 1.5 U/L, $p < 0.001$ to $p < 0.0001$). 1.1.1.6. ALP levels at 12 months of QCA are associated with clinical outcomes in patients with PBC (ALP < 1.5 U/L, $p < 0.001$ to $p < 0.0001$). 1.1.1.7. ALP levels at 12 months of QCA are associated with clinical outcomes in patients with PBC (ALP < 1.5 U/L, $p < 0.001$ to $p < 0.0001$). 1.1.1.8. ALP levels at 12 months of QCA are associated with clinical outcomes in patients with PBC (ALP < 1.5 U/L, $p < 0.001$ to $p < 0.0001$). 1.1.1.9. ALP levels at 12 months of QCA are associated with clinical outcomes in patients with PBC (ALP < 1.5 U/L, $p < 0.001$ to $p < 0.0001$). 1.1.1.10. ALP levels at 12 months of QCA are associated with clinical outcomes in patients with PBC (ALP < 1.5 U/L, $p < 0.001$ to $p < 0.0001$).

Section 1.1

ARTICLE IN PRESS	
measured outcomes varied, but most studies indicated a composite of liver dysfunction, LT, and death (all cases or liver-related). QCA patients were used to include the role of liver biometric markers as outcome in PBC clinical trials. Assessment across outcomes was uniformly high with direct evidence for all items. Specifically, there was complete agreement (100%) for ALP and total bilirubin levels after 12 months of UDCA therapy were associated with clinical outcomes, and neurocognitive impairment (Biliverdin) to cover assessing associations over several clinical treatments. Design effects were also uniformly supported the prognostic value of evidence to AET, secondary endpoints, AET, clinical outcomes, and ALP given pathologic evidence of more significant (Table 1.1.1.1). Overall, 90% assessed the appropriateness that clinical biometric response (ALP < 1.5 U/L, ALP, and serum bilirubin) would be appropriate to assess secondary endpoints, respectively, in phase II PBC clinical trials or at least 12 months of clinical follow-up to enable a biomarker of outcome. 75% of this is supported by studies comparing the different biomarkers of ALP, GGT, ALP, and total bilirubin their association with high discriminatory performance.²² However, more targeted biomarker endpoints, or complex response (ALP and total bilirubin) would be appropriate after longer prognostic value.²³	Recommendations 1.2.1. ALP levels at 12 months of QCA are associated with clinical outcomes in patients with PBC (ALP < 1.5 U/L, $p < 0.001$ to $p < 0.0001$). 1.2.2. ALP levels at 12 months of QCA are associated with clinical outcomes in patients with PBC (ALP < 1.5 U/L, $p < 0.001$ to $p < 0.0001$). 1.2.3. ALP levels at 12 months of QCA are associated with clinical outcomes in patients with PBC (ALP < 1.5 U/L, $p < 0.001$ to $p < 0.0001$). 1.2.4. ALP levels at 12 months of QCA are associated with clinical outcomes in patients with PBC (ALP < 1.5 U/L, $p < 0.001$ to $p < 0.0001$). 1.2.5. ALP levels at 12 months of QCA are associated with clinical outcomes in patients with PBC (ALP < 1.5 U/L, $p < 0.001$ to $p < 0.0001$). 1.2.6. ALP levels at 12 months of QCA are associated with clinical outcomes in patients with PBC (ALP < 1.5 U/L, $p < 0.001$ to $p < 0.0001$). 1.2.7. ALP levels at 12 months of QCA are associated with clinical outcomes in patients with PBC (ALP < 1.5 U/L, $p < 0.001$ to $p < 0.0001$). 1.2.8. ALP levels at 12 months of QCA are associated with clinical outcomes in patients with PBC (ALP < 1.5 U/L, $p < 0.001$ to $p < 0.0001$). 1.2.9. ALP levels at 12 months of QCA are associated with clinical outcomes in patients with PBC (ALP < 1.5 U/L, $p < 0.001$ to $p < 0.0001$). 1.2.10. ALP levels at 12 months of QCA are associated with clinical outcomes in patients with PBC (ALP < 1.5 U/L, $p < 0.001$ to $p < 0.0001$).

Section 2

Journal Pre-proof

Longitudinal health-related quality of life and associated factors in autoimmune liver diseases

Dani R., Viza Patezburu-Arriola, Natalia Riquelme-Arriola, Victoria Alcala-Rodriguez, Ana Mariamena Flores, Romelia Barrios, Edil Medeiros-Morales, Leonardo Sierra, Roberto Sabido |
Alan Bender*

PI: S1845-2875(20)30063-8
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hepat.2020.102343>
Reference: ACPHEP-102343

To appear in: *Annals of Hepatology*

Received date: 13 December 2020
Accepted date: 29 April 2021

Please cite this article as: Dani R., Viza Patezburu-Arriola, Natalia Riquelme-Arriola, Victoria Alcala-Rodriguez, Ana Mariamena Flores, Romelia Barrios, Edil Medeiros-Morales, Leonardo Sierra, Roberto Sabido | Alan Bender. Longitudinal health-related quality of life and associated factors in autoimmune liver diseases. *Annals of Hepatology* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.hepat.2020.102343>

This is a PDF of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability. This version will undergo additional copyediting, typesetting, and review before it is published in its final form. As such, this version is not yet the Accepted Manuscript, but it is not yet the definitive version of Record, as we providing the early version to give early visibility of the article. Please note that: Elsevier's sharing policy for this journal allows authors to make their pre-accepted manuscript available on a preprint server (e.g., Research Square) and to share the pre-accepted manuscript with colleagues. However, authors are asked to refrain from using preprint servers, posting pre-accepted manuscripts on social media, or making any other public statement about the pre-accepted manuscript, as this may affect the perceived objectivity of the research. Please also note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and that all legal disclaimers that apply to the preprint process.

© 2020 Elsevier Inc. Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC-BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

[illegible][illegible][illegible]