

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Maralixibat (Alagille-Syndrom, ≥ 2 Monate)

Vom 6. Juli 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Juli 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 12. Mai 2023 (BAnz AT 25.07.2023 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Maralixibat wie folgt ergänzt:**

Maralixibat

Beschluss vom: 6. Juli 2023
In Kraft getreten am: 6. Juli 2023
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 9. Dezember 2022):

Livmarli wird angewendet zur Behandlung des cholestatischen Pruritus bei Patienten mit Alagille-Syndrom (ALGS) ab dem Alter von 2 Monaten.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. Juli 2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Maralixibat 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. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß dem 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Kinder, Jugendliche und Erwachsene ab einem Alter von 2 Monaten mit cholestatischem Pruritus bei Alagille-Syndrom

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Maralixibat:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Kinder, Jugendliche und Erwachsene ab einem Alter von 2 Monaten mit cholestatischem Pruritus bei Alagille-Syndrom

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	↑	Vorteil im Endpunkt Pruritus
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie ICONIC: offene Phase-IIb-Studie bei Kindern im Alter von 12 Monaten bis 18 Jahren (randomisierte Absetzphase (RW-Phase) Woche 19-22: Maralixibat vs. Placebo)

Mortalität

Studie ICONIC ^a RW-Phase Endpunkt	Maralixibat		Placebo	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Todesfälle	13	0 (0)	16	0 (0)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 17. April 2023) sowie des erstellten Amendments (veröffentlicht am 6. Juli 2023), sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Studie ICONIC ^a RW-Phase Endpunkt	Maralixibat		Placebo		Maralixibat vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Pruritus (Anteil Personen mit wöchentlichem Durchschnitt ≤ 1 Punkt zu Woche 22, Erhebung am Morgen)					
ItchRO(Obs) ^b	13 ^j	5 (38)	16	1 (6)	6,67 [0,89; 49,87]; 0,0646
ItchRO(Pt) ^b	5	3 (60)	9	1 (11)	5,40 [0,74; 39,17]; 0,0953

Studie ICONIC ^a RW-Phase Endpunkt	Maralixibat		Placebo		Maralixibat vs. Placebo
	N	Tage mit Ereignis n (%)	N	Tage mit Ereignis n (%)	
Pruritus (Anteil Tage mit einem Wert ≤ 1 Punkt, Erhebung am Morgen)					
ItchRO(Obs) ^b	368 ^c	186 (51) ^d	455 ^c	127 (28) ^d	1,91 [1,04; 3,52] ^k ; 0,0379
ItchRO(Pt) ^b	142 ^c	123(87) ^d	258 ^c	109 (42) ^d	2,07 [1,35; 3,18] ^k ; 0,0008

Studie ICONIC ^a RW-Phase Endpunkt	Maralixibat				Placebo				Maralixibat vs. Placebo
	Woche 18		Veränderung in der RW- Phase		Woche 18		Veränderung in der RW- Phase		
	N	MW (SD) bzw. LS MW (SE)	N	LS MW (SE)	N	MW (SD) bzw. LS MW (SE)	N	LS MW (SE)	LS- Mittelwert- differenz [95 %-KI] p-Wert ^e
Pruritus (wöchentlicher Durchschnitt der Erhebung am Morgen)									
ItchRO(Obs) ^b	13	1,30 (0,86)	12	0,22 (0,23)	16	1,13 (0,85)	16	1,70 (0,20)	-1,48 [-2,12; -0,84]; < 0,0001

ItchRO(Pt) ^b	5 ^f	0,77 (0,76)	5 ^f	-0,15 (0,37)	9 ^f	0,87 (0,88)	9 ^f	1,84 (0,28)	-1,99 [-3,01; -0,97]; < 0,0013
Fatigue									
PedsQL-Fatigue ^g Eltern- version	9 ^h	74,85 (11,01)	9 ^h	-2,96 (6,05)	14 ^h	71,03 (14,88)	12 ^h	-16,99 (5,24)	14,03 [-2,78; 30,84]; 0,0966
PedsQL-Fatigue ^g Kinder- version	5 ^f	61,94 (13,49)	5 ^f	1,05 (7,85)	10 ^f	61,59 (10,48)	9 ^f	-8,53 (5,85)	9,57 [-11,97; 31,11]; 0,3490
Veränderung des Nüchtern-sBA-Spiegels bei Personen, die zuvor auf eine Maralixibat-Behandlung angesprochen haben (primärer Endpunkt) (ergänzend dargestellt)									
sBA-Wert (µmol/l)	5 ⁱ	100,22 (24,71)	5 ⁱ	-21,73 (43,13)	10 ⁱ	132,13 (17,40)	10 ⁱ	95,55 (30,49)	-117,28 [-232,38; -2,18]; 0,0464
Veränderung des sBA-Werts, ITT-Population (ergänzend dargestellt)									
sBA-Wert (µmol/l)	13	159,62 (129,69)	13	-18,74 (35,25)	16	159,62 (129,69)	16	95,21 (31,69)	-113,95 [-212,68; - 15,21]; 0,0254

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie ICONIC ^a RW-Phase Endpunkt	Maralixibat				Placebo				Maralixibat vs. Placebo
	Woche 18		Veränderung in der RW- Phase		Woche 18		Veränderung in der RW- Phase		
	N	MW (SD)	N	LS MW (SE)	N	MW (SD)	N	LS MW (SE)	LS- Mittelwert- differenz [95 %-KI] p-Wert ^e
PedsQL ^g Eltern- version	12	74,80 (10,37)	12	-6,69 (4,51)	16	68,24 (16,43)	16	-9,03 (3,89)	2,33 [-10,08; 14,75]; 0,7018
PedsQL ^g Kinder- version	5 ^f	66,74 (11,07)	5 ^f	4,35 (4,46)	10 ^f	70,43 (10,10)	9 ^f	-3,50 (3,31)	7,85 [-4,44; 20,13]; 0,1874

a. Finaler Datenschnitt vom 21.08.2020.

- b. Skala von 0 bis 4. Eine höhere Punktzahl repräsentiert einen stärkeren Pruritus.
- c. Gesamtzahl der Tage mit Erhebung
- d. Anteil der Tage mit Werten ≤ 1 Punkt bezogen auf die Gesamtzahl der Tage mit Erhebung. Fehlende Werte wurden in dieser Auswertung nicht berücksichtigt.
- e. Gemischtes ANCOVA-Modell mit „Behandlungsgruppe“ als festen Effekt und „Baseline-Wert“ als Kovariate.
- f. Subgruppe der RW-Population im Alter von ≥ 5 Jahren.
- g. Skala von 0 bis 100: Eine höhere Punktzahl repräsentiert eine bessere Lebensqualität bzw. Fatigue.
- h. Subgruppe der RW-Population im Alter von ≥ 2 Jahren.
- i. mITT-Population: Alle eingeschlossenen Personen, die die Studienmedikation bis Woche 18 erhalten haben und eine Reduktion von $\geq 50\%$ im sBA-Wert zu Woche 12 oder 18 erreichten.
- j. In der Maralixibat-Gruppe hatte eine Person zu Woche 22 einen fehlenden Wert. In der Berechnung des Anteils der Personen mit wöchentlichem Durchschnittswert ≤ 1 Punkt wurde diese Person als non-Responder gewertet. Bei der Berechnung des RR wurde diese Person nach rechnerischer Überprüfung von der Auswertung ausgeschlossen.
- k. Generalisiertes lineares Modell unter Verwendung einer Compound Symmetry Kovarianzstruktur zur Adjustierung der Streuung aufgrund der Wiederholmessungen.

Verwendete Abkürzungen:

ANCOVA = Analysis of Covariance; CIC = Caregiver Impression of Change; ItchRO(Obs) = Itch Reported Outcome (Observer); ItchRO(Pt) = Itch Reported Outcome (Patient); k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; LS = Least Squares; MW = Mittelwert; PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory; PedsQL-Fatigue = Pediatric Quality of Life Inventory – Multidimensional Fatigue Scale; PIC = Patient Impression of Change; RW = Randomisierte Absetzphase; sBA = Serumgallensäure; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; vs. = versus

Nebenwirkungen

keine verwertbaren Daten aus der RW-Phase

Studie ICONIC: offene Phase-IIb-Studie bei Kindern im Alter von 12 Monaten bis 18 Jahren (unkontrollierte Maralixibat-Behandlung bis Woche 48, *ergänzend dargestellt*)

Studie MRX-801: offene, unkontrollierte Phase-II-Studie bei Säuglingen im Alter von < 12 Monaten (*ergänzend dargestellt*)

Mortalität

Studie	ICONIC ^a		MRX-801 ^f	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Todesfälle (<i>ergänzend dargestellt</i>)	31	0 (0)	8	0 (0)

Morbidität

Studie ICONIC ^a Endpunkt	Maralixibat	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) bzw. MW (SD)
Klinische Kratzskala^h <i>(ergänzend dargestellt)</i>		
Baseline-Wert	31	3,3 (0,9)
Woche 18 im Vergleich zu Baseline Verbesserung um ≥ 1 Punkt	31	21 (68)
Woche 48 im Vergleich zu Baseline Verbesserung um ≥ 1 Punkt	31	24 (77)
Eindruck der Veränderung^j der Juckreiz-assoziierten Symptome im Vergleich zu Baseline <i>(ergänzend dargestellt)</i>		
Woche 18, patientenberichtet (PIC) Verbesserung (Wert ≤ 3 Punkte) ^k	7 ⁱ	7 (100)
Woche 48, patientenberichtet (PIC) Verbesserung (Wert ≤ 3 Punkte) ^k	7 ⁱ	6 (86)
Woche 18, betreuerberichtet (CIC) Verbesserung (Wert ≤ 3 Punkte) ^k	31	27 (87)
Woche 48, betreuerberichtet (CIC) Verbesserung (Wert ≤ 3 Punkte) ^k	31	24 (77)

Studie ICONIC ^a Endpunkt	Maralixibat		
	N	absoluter Wert zu Woche 48 MW (SD)	absolute Veränderung ggü. Baseline MW (SD)
Pruritus (wöchentlicher Durchschnitt der Erhebung am Morgen) <i>(ergänzend dargestellt)</i>			
ItchRO(Obs) ^b	28	1,28 (1,14)	-1,62 (1,30)
ItchRO(Pt) ^b	14	0,65 (0,76)	-2,25 (1,01)
körperliche Entwicklung <i>(ergänzend dargestellt)</i>			
Körpergröße (z-Score)	28	-1,436 (1,127)	0,178 (0,501)
Körpergewicht (z-Score)	28	-1,517 (0,970)	0,018 (0,422)
Fatigue			

<i>(ergänzend dargestellt)</i>			
PedsQL-Fatigue ^c Elternversion	22 ^d	73,99 (15,46)	20,30 (24,87)
PedsQL-Fatigue ^c Kinderversion	14 ^e	64,88 (19,17)	5,66 (13,91)
sBA-Wert <i>(ergänzend dargestellt)</i>			
sBA-Wert (µmol/l)	27	169,61 (210,80)	-96,44 (166,63)

Lebensqualität

Studie ICONIC ^a Endpunkt	Maralixibat		
	N	absoluter Wert zu Woche 48 MW (SD)	absolute Veränderung ggü. Baseline MW (SD)
PedsQL ^c Elternversion <i>(ergänzend dargestellt)</i>	27	68,34 (15,50)	8,94 (18,74)
PedsQL ^c Kinderversion <i>(ergänzend dargestellt)</i>	14	69,88 (17,69)	4,35 (15,15)

Nebenwirkungen

Studie	ICONIC ^a		MRX-801 ^f	
Endpunkt	N	Maralixibat ≤ 400 µg/kg/Tag ^g <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Maralixibat <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Unerwünschte Ereignisse (UE) <i>(ergänzend dargestellt)</i>	31	31 (100,0)	8	7 (88,0)
Schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) <i>(ergänzend dargestellt)</i>	31	10 (32,3)	8	4 (50,0)
Schwerwiegende UE (SUE) <i>(ergänzend dargestellt)</i>	31	9 (29,0)	8	4 (50,0)
Therapieabbrüche aufgrund von UE <i>(ergänzend dargestellt)</i>	31	6 (19,4)	8	0

a. Finaler Datenschnitt vom 21.08.2020.

b. Skala von 0 bis 4: Eine höhere Punktzahl repräsentiert einen stärkeren Pruritus.

c. Skala von 0 bis 100: Eine höhere Punktzahl repräsentiert eine bessere Lebensqualität bzw. Fatigue.

d. Subgruppe der ITT-Population im Alter von ≥ 2 Jahren.

e. Subgruppe der ITT-Population im Alter von ≥ 5 Jahren.

- f. Datenschnitt vom 04.05.2022.
- g. Diese Dosiskategorie umfasst die UE unter den Dosierungen der Aufitrationsphase in Woche 1–6, allen Aufitrierungen nach möglichen Dosisunterbrechungen sowie entsprechenden Dosisreduzierungen.
- h. Skala von 0 bis 4, niedrigere Werte entsprechen einer besseren Symptomatik.
- i. Subgruppe der ITT-Population im Alter von ≥ 9 Jahren.
- j. Skala von 1 („Viel besser“) über 4 („keine Veränderung“) bis 7 („Viel schlechter“)
- k. Eine Verbesserung entspricht einem Wert von 1 („Viel besser“) bis 3 („etwas besser“)

Verwendete Abkürzungen:

CIC = Caregiver Impression of Change; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; ItchRO(Obs) = Itch Reported Outcome (Observer); ItchRO(Pt) = Itch Reported Outcome (Patient); N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; MW = Mittelwert; PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory; PedsQL-Fatigue = Pediatric Quality of Life Inventory – Multidimensional Fatigue Scale; PIC = Patient Impression of Change; RW = Randomisierte Absetzphase; SD = Standardabweichung; (S)UE = (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Kinder, Jugendliche und Erwachsene ab einem Alter von 2 Monaten mit cholestatischem Pruritus bei Alagille-Syndrom

ca. 139 bis 377 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Livmarli (Wirkstoff: Maralixibat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. April 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/livmarli-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Maralixibat ist durch in der Therapie cholestatischer Lebererkrankungen erfahrene Ärztinnen und Ärzte durchzuführen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Kinder, Jugendliche und Erwachsene ab einem Alter von 2 Monaten mit cholestatischem Pruritus bei Alagille-Syndrom

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Maralixibat	148 902,26 € - 1 489 022,61 € ²

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Juni 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

4. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Maralixibat eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Maralixibat zur Behandlung des cholestatischen Pruritus bei Patientinnen und Patienten ab 2 Monaten mit Alagille-Syndrom eingesetzt werden können:

Kinder, Jugendliche und Erwachsene ab einem Alter von 2 Monaten mit cholestatischem Pruritus bei Alagille-Syndrom

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 6. Juli 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. Juli 2023

² Die Spanne von Maralixibat ergibt sich auf Grundlage der Dosierung in Abhängigkeit des Körpergewichts (380 µg/kg pro Tag). Darüber hinaus wurde bei der Berechnung der Untergrenze der Spanne eine maximale Haltbarkeit von 100 Tagen nach Anbruch berücksichtigt.

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken