Gemeinsamer Bundesausschuss

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 (neues Anwendungsgebiet: progressive familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC), ≥ 3 Monate)

Vom 6. Februar 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Februar 2025 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 T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Maralixibat gemäß dem Beschluss vom 6. Juli 2023 nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:

Maralixibat

Beschluss vom: 6. Februar 2025
In Kraft getreten am: 6. Februar 2025
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28. Juni 2024):

Livmarli wird angewendet zur Behandlung der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patienten ab dem Alter von 3 Monaten.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. Februar 2025):

Siehe neues 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) i.V. m. § 5 Absatz 8 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.

<u>Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 3 Monaten mit progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase</u>

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]

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 3 Monaten mit progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↑	Vorteile in den Endpunkten Pruritus, körperliche Entwicklung (Körpergewicht) und Fatigue.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Im Detail Nachteil beim UE Diarrhö.
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 **MARCH-PFIC**: doppelblinde RCT der Phase III, Kinder ab 12 Monaten und Jugendliche bis 18 Jahre, Vergleich von Maralixibat gegenüber Placebo

Studie **RISE** *(ergänzend dargestellt)*: laufende, offene, nicht-kontrollierte Phase II-Studie, Säuglinge < 12 Monate mit cholestatischen Lebererkrankungen (Progressive familiäre intrahepatische Cholestase oder Alagille-Syndrom); Relevante Teilpopulation: Säuglinge mit progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase

[1] Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. November 2024) und dem Amendment zur Dossierbewertung vom 10. Januar 2025, sofern nicht anders indiziert.

Studie MARCH-PFIC (Gesamtpopulation)

Mortalität

Endpunkt	Maralixibat		Placebo		Maralixibat vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Gesamtmortalität					
	Es traten keine Todesfälle auf.				

Morbidität

Endpunkt	Maralixibat		Placebo		Maralixibat vs. Placebo
	n/N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	n/N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer RR [95 %-KI]; p-Wert[a]
Pruritus (Anteil Personen mit einer Verbesserung ≥ 1 Punkt oder Schweregrad-Score ≤ 1 zu Woche 15–26)[b]					
Morgendlicher ItchRO(Obs)[c]	45/47[d]	27 (57,5)	42/46[d]	10 (21,7)	2,64 [1,45; 4,82]; 0,0004

Endpunkt	Maralixibat				Placebo				Maralixibat vs. Placebo
	Baseline		Veränderung zu Woche 18-26[f]		Baseline		Veränderung zu Woche 18-26[f]		
	n/N	MW (SD)	n/N	LS-MW (SE)	n/N	MW (SD)	n/N	LS-MW (SE)	LS-Mittelwert-differenz [95%-KI][f]; p-Wert
Körperliche Entwicklung									
Körpergröße (z-Score)	46/47	-2,01 (1,35)	44/47	0,18 (0,08)	46/46	-1,91 (1,32)	42/46	-0,02 (0,08)	0,19 [0,00; 0,39]; 0,0454
Körper-gewicht (z-Score)	46/47	-1,56 (1,38)	44/47	0,29 (0,07)	46/46	-1,22 (1,22)	42/46	0,03 (0,07)	0,26 [0,09; 0,44]; 0,0031

Endpunkt	Maralixibat				Placebo				Maralixibat vs. Placebo
	Baseline		Veränderung zu Woche 18-26[f]		Baseline		Veränderung zu Woche 18-26[f]		
	n/N	MW (SD)	n/N	LS-MW (SE)	n/N	MW (SD)	n/N	LS-MW (SE)	LS-Mittelwert-differenz [95%-KI][f]; p-Wert
PedsQL-Fatigue[g]	30/ 47[h]	58,29 (18,84)	29/ 47[h]	18,84 (3,76)	31/ 46[h]	67,03 (19,94)	29/ 46[h]	1,77 (3,20)	17,07 [8,86; 25,28]; 0,0001 Hedges'g[e] 1,06 [0,52; 1,59]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Maralixibat				Placebo				Maralixibat vs. Placebo
	Baseline		Veränderung zu Woche 18-26[f]		Baseline		Veränderung zu Woche 18-26[f]		
	n/N	MW (SD)	n/N	LS-MW (SE)	n/N	MW (SD)	n/N	LS-MW (SE)	LS-Mittelwert-differenz [95%-KI][f]; p-Wert
PedsQL[i]	41/ 47	58,70 (19,20)	39/ 47	11,93 (3,71)	44/ 46	65,06 (17,38)	40/ 46	5,20 (3,34)	6,73 [-1,39; 14,86]; 0,1031

Nebenwirkungen

Endpunkt	Maralixibat		Placebo		Maralixibat vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
Unerwünschte Ereignisse gesamt *(ergänzend dargestellt)*					
	47	47 (100)	46	43 (93,5)	1,07 [0,98; 1,17]; 0,0767
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					

Endpunkt	Maralixibat		Placebo		Maralixibat vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
	47	5 (10,6)	46	3 (6,5)	1,63 [0,41; 6,43]; 0,4814
Schwere unerwünschte Ereignisse [j]					
	47	3 (6,4)	46	3 (6,5)	0,98 [0,21; 4,60]; 0,9784
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	47	1 (2,1)	46	0	2,94 [0,12; 70,30]; 0,3225
Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA (mit einer Inzidenz ≥ 5 % in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
keine schweren UE ≥ 5 %					
SUEs nach MedDRA (mit einer Inzidenz ≥ 5 % in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
keine SUE ≥ 5 %					
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen)					
Diarrhö[k]	47	29 (61,7)	46	9 (19,6)	3,15 [1,68; 5,91]; < 0,0001

Studie RISE (ergänzend dargestellt)

Mortalität

Endpunkt	Maralixibat	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamtmortalität		
	Es traten keine Todesfälle auf.	

Morbidität

Endpunkt	Maralixibat				
	n/N	Beobachteter Wert		Veränderung gegenüber Baseline	
		MW (SD)	Median (min; max)	MW (SD)	Median (min; max)
Pruritus mittels klinischer Kratzskala[c] *(ergänzend dargestellt)*					
Baseline[l]	10/10	1,55 (1,21)	2,0 (0; 3)	-	-
Woche 13	10/10	1,7 (1,57)	2,0 (0; 4)	0,15 (1,42)	0,0 (-2,5; 3)
Körperliche Entwicklung					
Körpergröße (z-Score)					
Baseline	10/10	-1,55 (1,13)	-1,12 (-3,44; -0,36)	-	-
Woche 13	9/10	-1,64 (1,31)	-0,97 (-4,06; -0,23)	-0,06 (0,60)	0,07 (-0,73; 1,21)
Körpergewicht (z-Score)					
Baseline	10/10	-1,49 (0,95)	-1,41 (-3,77; -0,36)	-	-
Woche 13	9/10	-1,11 (1,10)	-1,07 (-3,78; -0,05)	0,37 (0,37)	0,19 (-0,02; 0,93)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es liegen keine Daten vor.

Nebenwirkungen

Endpunkt *Personen mit mindestens einem…*	**Maralixibat** **N=10** n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)	10 (100)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	3 (30,0)
UE CTCAE-Grad ≥ 3[m]	1 (10)
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	1 (10)

a. p-Wert berechnet mittels Barnard‘s exaktem Test.
b. Verwendet wurde der mittlere Schweregrad der drei 4-Wochen-Perioden (Wochen 15–18, 19–22 und 23–26). Eine Person wurde als Non-Responder klassifiziert, wenn der mittlere 4-wöchtentliche Score zu Baseline oder alle drei 4-Wochen-Perioden fehlten.
c. Skala von 0 bis 4; höhere Werte entsprechen einer höheren Belastung.
d. Fehlende Werte wurden als Non-Responder gewertet.
e. SMD nach Hedges‘g
f. Durchschnitt der Wochen 18, 22 und 26 aus dem MMRM als gleich gewichteter Durchschnitt der 3 individuellen Visiten-spezifischen Schätzer. Schätzer aus einem MMRM mit „Veränderung zu Baseline“ als abhängiger Variable und den festen kategoriellen Effekten „Behandlungsgruppe“, „Zeitpunkt“, „PFIC-Typ“ und „Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt“ und den kontinuierlichen festen Kovariaten „Mittlerer Baseline-Score“ und „Interaktion zwischen Baseline-Score und Zeitpunkt“.
g. Skala von 0-100, höhere Werte entsprechen einer geringeren Fatigue
h. Die elternberichtete Version erst ab 2 Jahren eingesetzt. Wie viele Kinder in der Studie unter 2 Jahren alt waren und aus diesem Grund nicht für die Erhebung des PedsQL Fatigue in Frage kamen, geht aus den Studienunterlagen nicht hervor.
i. Skala von 0-100, höhere Werte entsprechen einer besseren Lebensqualität
j. In den Studienunterlagen war eine Schweregradeinteilung anhand der Kategorien „mild“, „moderat“ und „schwer“ vorgesehen.
k. Umfasst UE der PT und LLT „Diarrhö“, „Intermittierende Diarrhö“, „Erhöhte Stuhlentleerung“ und „Gastroenteritis“.
l. Mittelwert der letzten 2 nicht-fehlenden Messungen vor der ersten Dosis von Maralixibat oder letzte Messung vor der ersten Dosis, wenn nur ein Wert vorlag.
m. Die Beurteilung des Schweregrads in der Studie RISE erfolgte laut Studienprotokoll und SAP anhand CTCAE-Version 5.0.

Verwendete Abkürzungen:
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); ItchRO(Obs): Itch Reported Outcome (Observer Version); k. A.: keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; LLT: Lowest Level Term; LS: Kleinste Quadrate; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory; PFIC: Progressive familiäre intrahepatische Cholestase; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler; vs. = versus

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

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 3 Monaten mit progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase

ca. 80 bis 180 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: 28. Januar 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/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.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zu Medikationsfehlern infolge falscher Dosierung.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 3 Monaten mit progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Maralixibat ≥ 3 Monate bis < 5 Jahre	77 628,46 € - 337 314,14 €
Maralixibat ≥ 5 Jahre bis ≥ 18 Jahre	202 388,49 € - 2 023 884,85 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 3 Monaten mit progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

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. Februar 2025 in Kraft.

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

Berlin, den 6. Februar 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken