



# Zusammenfassende Dokumentation

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),  $\geq 3$  Monate)

Vom 6. Februar 2025

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	4
3.	Bürokratiekostenermittlung .....	21
4.	Verfahrensablauf .....	21
5.	Beschluss .....	23
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	33
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren.....</b>	<b>34</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	34
2.	Bewertungsentscheidung .....	34
2.1	Nutzenbewertung .....	34
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....</b>	<b>35</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	36
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	40
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	41
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	41
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	43
5.1	Stellungnahme der Mirum Pharmaceuticals International B.V. ....	43
5.2	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) .....	99

5.3	Stellungnahme von PD Dr. Eva Pfister, Päd. Gastroenterologie, Hepatologie und Lebertransplantation, Kinderklinik der MHH; Hannover .....	104
5.4	Stellungnahme der Dr. Falk Pharma GmbH.....	111
5.5	Stellungnahme der Ipsen Pharma GmbH.....	117
5.6	Stellungnahme von PD Dr. Eberhard Lurz, Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie & Ernährung, Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, Klinikum der LMU; München .....	124
5.7	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa).....	131
D.	Anlagen .....	135
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	135

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbsatz SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

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

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden

Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Maralixibat (Livmarli) wurde am 15. Januar 2023 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 28. Juni 2024 hat Maralixibat die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 26. Juli 2024, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Maralixibat mit dem neuen Anwendungsgebiet „Livmarli wird angewendet zur Behandlung der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patienten ab dem Alter von 3 Monaten“ eingereicht.

Maralixibat zur Behandlung von progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 2024 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G21-25) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf

die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Maralixibat nicht abgestellt.

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Maralixibat (Livmarli) gemäß Fachinformation**

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 Anwendungsgebiet laut Zulassung.

### **2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Maralixibat wie folgt bewertet:

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

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

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zu der Zulassungsstudie MRX-502 (MARCH-PFIC) und der aktuell noch laufenden Studie MRX-801 (RISE) vor.

#### Studie MARCH-PFIC

Die Studie MARCH-PFIC ist eine multinationale, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie, in der Maralixibat gegenüber Placebo bei Patientinnen und Patienten mit PFIC ab einem Alter von 12 Monaten bis < 18 Jahren untersucht wurde.

Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 auf Maralixibat oder Placebo stratifiziert nach zwei definierten Kohorten:

- a) Primäre Kohorte: Personen mit einer biallelischen homozygoten erkrankungsverursachenden Variante im PFIC2, außer Personen mit t-PFIC2, niedrigem oder fluktuierendem Serumgallensäurespiegel oder früherer Operation zur Behandlung der PFIC.
- b) Ergänzende Kohorte: Umfasst alle weiteren Studienteilnehmenden. In dieser Kohorte wurde vor der Randomisierung nach PFIC1, PFIC3 und allen weiteren Studienteilnehmenden der Kohorte stratifiziert. Die Gruppe alle weiteren Studienteilnehmenden umfasst dabei Personen mit t-PFIC2, PFIC4, Personen mit PFIC-Phänotyp ohne bekannte Mutation, Heterozygotie mit anderen bekannten Mutationen oder mit intermittierender Cholestase, manifestiert durch fluktuierende sBA-Level sowie Personen mit PFIC nach interner oder externer Gallengang-Operation oder bei denen die Operation rückgängig gemacht wurde.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Die Studie umfasst eine 6-wöchige Screening-, eine 26-wöchige Behandlungs- einschließlich einer 4-6-wöchigen Dosisescalation sowie eine 1-wöchige Nachbeobachtungsphase. Maralixibat wurde dabei wie folgt dosiert: Woche 1: 150 µg/kg zweimal täglich (BID), Woche 2: 300 µg/kg BID, Woche 3: 450 µg/kg BID, Woche 4: 600 µg/kg BID, Woche 4 bis 26: 600 µg/kg BID. Die Studienteilnehmenden erhielten somit nach einer Auftitrierungsphase eine finale Dosis von 600 µg/kg Maralixibat zweimal täglich. Für Kinder unter 5 Jahren entspricht diese Dosierung jedoch nicht den Vorgaben der Fachinformation, welche für dieses Patientenkollektiv eine Höchstdosis von 285 µg/kg zweimal täglich empfiehlt.

Für die Studie MARCH-PFIC liegen die Daten des finalen Datenschnitts vom 14. Oktober 2022 vor.

Nach dem Ende der 26-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase hatten die Patientinnen und Patienten die Möglichkeit, an einer Extensionsstudie teilzunehmen (Studie MRX-503).

Für die Auswertung der Studie wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers 3 Patientenpopulationen gebildet: Die Primäre-Population umfasst alle Personen der primären Kohorte (nt-PFIC2). Die PFIC-Population umfasst Teilnehmende mit den biallelischen erkrankungsverursachenden Varianten PFIC1, nt-PFIC2, PFIC3, PFIC4 und PFIC6. Ausgenommen sind in dieser Population Personen mit niedrigem oder fluktuierendem sBA oder früherer Operation zur Behandlung der PFIC. In der Gesamtpopulation werden alle Studienteilnehmenden eingeschlossen.

Die auf nt-PFIC2 beschränkte Primäre-Population sowie die PFIC-Population (Teilnehmende mit biallelischen erkrankungsverursachenden Varianten) stellen nur einen Teil des zugrundeliegenden Anwendungsgebiets dar und werden im Rahmen der Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet. Auf Grund des Anwendungsgebietes, welches jegliche erkrankungsverursachenden Mutationen der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase umfasst, werden zur Ableitung des Zusatznutzens die Daten der Gesamtpopulation herangezogen.

Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Auswertungen des Interim-Datenschnitts vom 28. Juni 2023 zu der laufenden Studie MRX-801 (RISE) vor.

#### Studie RISE (ergänzend dargestellt)

Die Studie RISE ist eine offene, multizentrische nicht-kontrollierte Phase-II-Studie, in der Maralixibat bei Säuglingen < 12 Monate mit cholestatischen Lebererkrankungen (PFIC oder Alagille-Syndrom) untersucht wird.

Die Studie umfasst eine bis zu 4-wöchige Screeningphase, gefolgt von einer 1-6-wöchigen Dosisescalation und einer 7-wöchigen Erhaltungsphase. Nach Abschluss der Erhaltungsphase gehen die Säuglinge in eine Langzeitphase bis zu einem Mindestalter von 12 Monaten über. Nach Erreichen eines Alters von mehr als 12 Monaten verbleiben die Kleinkinder in der Langzeitphase der Studie.

Da für die vorliegende Nutzenbewertung nur Personen mit PFIC relevant sind, wird nachfolgend nur die PFIC-Kohorte (n = 10) der Studie berücksichtigt.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der auswertbaren patientenrelevanten Endpunkte der Studien MARCH-PFIC und RISE diskutiert. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die vergleichenden Daten der Studie MARCH-PFIC herangezogen. Die unkontrollierten Daten der Studie RISE werden lediglich ergänzend dargestellt.

## **MARCH-PFIC**

### Mortalität

Im Rahmen der Studie traten keine Todesfälle auf.

### Morbidität

#### *Pruritus mittels Patiententagebuch (ItchRO)*

Die Erhebung des Endpunktes Pruritus erfolgte über das elektronische Patiententagebuch „Itch Reported Outcome“ (ItchRO). Dieses kam sowohl in einer betruerberichteten (ItchRO(Obs)) als auch einer patientenberichteten (ItchRO(Pt)) Version zum Einsatz. Der ItchRO(Pt) wurde von allen Patientinnen und Patienten ab 9 Jahren (Alter zur Screening-Visite) beantwortet; Kinder unter 9 Jahren füllten den ItchRO(Pt) nicht aus.

Für den ItchRO(Pt) war die Rücklaufquote zu gering, sodass im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich die Ergebnisse des ItchRO(Obs) berücksichtigt werden können.

Hierfür wurde die jeweilige betreuende Person täglich am Morgen nach der Schwere der Juckreiz-assoziierten Symptome, wie Rubbeln, Kratzen, Hautverletzungen, Schlafstörungen oder Reizbarkeit in der Nacht gefragt. Darauf basierend sollte eine zusammenfassende Einstufung des Pruritus vorgenommen werden. Zusätzlich sollte die betreuende Person eine Einschätzung abgeben, wie viel Zeit das Kind mit Kratzen oder Rubbeln verbracht hat.

Eine Abfrage am Abend erfolgte analog, nur, dass nach dem Zeitraum vom Aufwachen bis zum zu Bett gehen gefragt wurde.

Im Dossier wurden u.a. Analysen zum Anteil der ItchRO(Obs) Responder zu Woche 15-26 sowie Analysen zur mittleren Veränderung des Schweregrades des ItchRO(Obs) zu Woche 15-26 im Vergleich zu Baseline vorgelegt. Als Responder wurde dabei der Anteil an Personen mit einer Verbesserung  $\geq 1$  Punkt oder Schweregrad-Score  $\leq 1$  definiert. Für die Analysen zur mittleren Veränderung des Schweregrades des ItchRO(Obs) zu Woche 15-26 im Vergleich zu Baseline wurden die Daten der Erhebung des morgendlichen und des abendlichen ItchRO(Obs) und des durchschnittlichen höchsten täglichen ItchRO-Schweregrads verwendet.

Für die vorliegende Bewertung werden die Ergebnisse der Responderanalyse herangezogen. Auf Basis dieser Operationalisierung zeigt sich für den Endpunkt Pruritus ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Maralixibat gegenüber Placebo.

#### *Körperliche Entwicklung*

Anthropometrische Parameter können insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen als patientenrelevante Morbiditätsparameter eingeschätzt werden. Dabei sind Angaben, welche für Alter und Geschlecht adjustiert wurden, gegenüber absoluten Werten bevorzugt heranzuziehen.

Für den Endpunkt körperliche Entwicklung wurden die Parameter Körpergröße und Körpergewicht im Rahmen einer physischen Untersuchung bei jeder Visite erhoben und nach Alter und Geschlecht standardisiert. Hierfür wurden zur Ableitung der z-Scores für Kleinkinder unter 24 Monaten die Wachstumskurven der Weltgesundheitsorganisation und für Kinder ab einem Alter von 24 Monaten die Wachstumskurven der „Centers for Disease Control and Prevention“ herangezogen.

In der Gesamtpopulation der Studie MARCH-PFIC zeigen die Analysen zu Woche 18–26 im Vergleich zu Baseline sowohl für die Körpergröße als auch für das Körpergewicht jeweils einen statistisch signifikanten Vorteil von Maralixibat gegenüber Placebo.

Sowohl bei der Körpergröße als auch beim Körpergewicht zeigten sich in beiden Studien deutlich negative Abweichungen von den Normwerten. Während sich für beide Endpunkte im Interventionsarm Verbesserungen im z-Score im Vergleich zu Baseline zeigten, blieben diese im Placebo-Arm fast unverändert. Im Rahmen der mündlichen Anhörung wurde durch die teilnehmenden Klinikerinnen und Kliniker bestätigt, dass Wachstumsstörungen bei Kindern mit PFIC häufig auftreten. Zugleich wurde die klinische Relevanz der Verbesserung des z-Scores hervorgehoben. Die Veränderung des Körpergewichts ist in der Studie MARCH-PFIC ausgeprägter und wird durch den G-BA als klinisch relevante Verbesserung eingeschätzt. Der Effekt auf die Körpergröße ist weniger stark ausgebildet wie beim Körpergewicht, so dass der Zeitraum für eine vergleichende Beurteilung von Woche 18 bis 26 gegenüber Baseline zu kurz ist, um die klinische Relevanz der Veränderungen der Körpergröße abschließend zu beurteilen.

#### *Reduktion der Serumgallensäurenkonzentration*

Die Nüchternwerte der Serumgallensäure (sBA) wurden in der Studie MARCH-PFIC bei jeder Studienvsiste, außer bei Visite 3, im Rahmen einer Blutprobe als Cholestase-Biomarker durch das Studienpersonal erhoben. Untersucht wurde die mittlere Änderung des Gesamt-sBA-Spiegels zwischen Baseline und dem Durchschnitt der Wochen 18, 22 und 26.

Für die Veränderung des sBA-Spiegels zwischen Baseline und dem Durchschnitt der Wochen 18 - 26 zeigt sich ein statistisch relevanter Vorteil der Behandlung mit Maralixibat im Vergleich zu Placebo.

Die Serumgallensäurekonzentration ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein klinisch relevanter Parameter, der zur Diagnose und zur Therapiesteuerung herangezogen wird.

Die Reduzierung der Gallensäuren gilt als Therapieziel, um das Risiko einer Folgeschädigung der Leber zu reduzieren. Die erhöhte Konzentration der Serumgallensäure stellt eine unmittelbare Ausprägung der PFIC dar und ist als Krankheitsnoxen ursächlich für die Symptomatik der Erkrankung. Die Symptomatik ist bei Patientinnen und Patienten mit PFIC jedoch patientenindividuell unterschiedlich ausgeprägt.

Es konnten keine validen Angaben identifiziert werden, die zeigen, welche Auswirkungen eine bestimmte Veränderung in der Serumgallensäure-Konzentration auf die patientenindividuell ausgeprägte Symptomatik bzw. auf das Risiko einer Leberschädigung hat. Der sBA-Spiegel wird daher als nicht per se patientenrelevant eingestuft.

Da darüber hinaus die in der Studie verwendete Dosierung von Maralixibat für einen Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht den Vorgaben der Fachinformation entsprach, erschwert dies zusätzlich die Interpretation der Ergebnisse.

Der Endpunkt Reduktion der Serumgallensäurenkonzentration wird daher in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

#### *Fatigue*

Mit der PedsQL – Multidimensional Fatigue Scale (elternberichtet für Kinder ab 2 Jahren sowie selbstberichtet für Kinder und Jugendlichen ab 8 Jahren) wurde in der Studie MARCH-PFIC ein Zusatzmodul des PedsQL (siehe Lebensqualität) zur Erfassung der Fatigue und Fatigue-assoziiierter Belastungen eingesetzt.

Für die selbstberichtete Version des PedsQL-Fatigue lagen die Rücklaufquoten im Interventionsarm unter 70 %, weshalb die Ergebnisse nicht herangezogen werden.

Die elternberichtete Version des PedsQL Fatigue existiert erst für Kinder ab 2 Jahren, wohingegen bereits Kinder ab 1 Jahr in die Studie MARCH-PFIC eingeschlossen werden konnten. In Verbindung mit den Verteilungsdaten für das Alter der Kinder erscheint es wahrscheinlich, dass die Rücklaufquote für die PedsQL für die Subpopulation der Kinder  $\geq 2$  Jahre über 70 % liegt. Daher werden die Ergebnisse des PedsQL-Fatigue für die vorliegende Bewertung herangezogen. Es liegen keine Responderanalysen vor, daher werden die mittleren Veränderungen gegenüber Baseline herangezogen.

Für den Endpunkt Fatigue zeigt sich anhand der Veränderung des PedsQL-Fatigue (elternberichtet) zu Woche 18–26 gegenüber Baseline ein statistisch signifikanter Vorteil von Maralixibat gegenüber Placebo. Das Konfidenzintervall des Hedges'g liegt zudem vollständig über dem Schwellenwert von 0,2.

### Lebensqualität

#### *Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)*

Der PedsQL 3.0 erfasst die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen. Er setzt sich aus vier multidimensionalen Skalen (Physische Funktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion und Schulische Funktion) mit insgesamt 23 Items und drei Summenwerten zusammen: Gesamtscore, Summenwert der physischen Gesundheit, Summenwert der psychosozialen Gesundheit. Der Fragebogen besteht aus einer Likert-Skala von 1 bis 4. Die Werte werden anschließend in eine Skala von 1 bis 100 transformiert; höhere Werte zeigen eine höhere Lebensqualität an.

Der PedsQL ist ein etabliertes und ausreichend validiertes generisches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei pädiatrischen Populationen mit chronischen Erkrankungen.

Für die Gesamtpopulation der Studie MARCH-PFIC werden ausschließlich die Ergebnisse der elternberichteten Version des PedsQL berücksichtigt, da für die selbstberichtete Version des PedsQL (ab 8 Jahren) die Rücklaufquote im Interventionsarm unter 70 % liegt.

Auf Basis der elternberichteten Version des PedsQL zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

### Nebenwirkungen

Bei den Ergebnissen zur Sicherheit in der Gesamtpopulation der Studie MARCH-PFIC zeigen sich weder bei den SUE und schweren UE noch bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Im Detail zeigt sich für das Ereignis Diarrhö (UE von besonderem Interesse) ein statistisch signifikanter Nachteil von Maralixibat gegenüber Placebo.

### **Studie RISE (ergänzend dargestellt)**

#### Mortalität

Im Rahmen der Studie traten keine Todesfälle auf.

#### Morbidität

*Pruritus mittels klinischer Kratzskala (ergänzend dargestellt)*

Der Juckreiz wurde im Rahmen der Studie vom klinischen Prüfpersonal anhand von Beobachtungen bei den Visiten hinsichtlich des Kratzens und der sichtbaren Schäden der Haut aufgrund des Kratzens erfasst. Die Erhebung erfolgte über eine klinische Kratzskala, welche von 0 (= „Kein Pruritus“) bis 4 (= „Hautverstümmelung, Blutungen und Narbenbildung offensichtlich“) reicht. Wenn möglich, sollte dieselbe Person die Bewertungen zu den Visiten einer Testperson vornehmen.

Bei der klinischen Kratzskala zeigt sich zu Woche 13 im Vergleich zu Baseline eine leichte Verschlechterung im Pruritus. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist neben der nicht-vergleichenden Datengrundlage jedoch zu berücksichtigen, dass die Patientenpopulation der Studie sehr jung ist und sich der cholestatische Pruritus bei Säuglingen im Rahmen der motorischen Entwicklung im Laufe des ersten Lebensjahres erst ausprägt.

#### *Körperliche Entwicklung*

Beim Endpunkt körperliche Entwicklung zeigt sich für die Säuglinge bei der Körpergröße (z-Scores) ein fast unverändertes Wachstumsdefizit. Beim Körpergewicht (z-Score) zeigen sich zu Woche 13 numerisch leichte Verbesserungen. Die Studiendauer der Kernphase ist jedoch mit 13 Wochen nicht ausreichend um Auswirkungen auf die körperliche Entwicklung bewerten zu können.

## Lebensqualität

Es liegen keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.

## Nebenwirkungen

Bei allen Säuglingen trat in der Kernstudienphase mindestens 1 UE auf, 3 Säuglinge erlitten mindestens 1 SUE, 1 Säugling erlitt ein schweres UE und 1 Säugling brach die Studie aufgrund von UE ab. Insgesamt zeigt sich in der sehr jungen Patientenpopulation der Studie RISE ein vergleichbares Sicherheitsprofil von Maralixibat im Vergleich zur Studie MARCH-PFIC, wobei die Daten durch die geringe Patientenzahl, die kurze Beobachtungsdauer und das einarmige Studiendesign limitiert sind.

## Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Maralixibat zur Behandlung der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patienten ab dem Alter von 3 Monaten liegen Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden Studie MARCH-PFIC vor, in der Maralixibat gegenüber Placebo verglichen wurde. Eingeschlossen wurden Kinder ab 12 Monaten und Jugendliche bis 18 Jahre mit PFIC. Die überwiegende Mehrheit der Studienteilnehmenden erhielt (nach einer Auftitrierungsphase) eine finale Dosis von 600 µg/kg Maralixibat zweimal täglich. Diese Dosierung entspricht für Kinder unter 5 Jahren nicht den Vorgaben der Fachinformation, welche für dieses Patientenkollektiv eine Höchstdosis von 285 µg/kg zweimal täglich empfiehlt.

Die Behandlung von Maralixibat bei Säuglingen < 12 Monate mit PFIC wurden in der nicht-kontrollierten Studie RISE untersucht (n = 10). Aufgrund der geringen Patientenzahl sowie des fehlenden Vergleichs werden die Ergebnisse der einarmigen Studie RISE nur ergänzend dargestellt. Die Bewertung des Zusatznutzens basiert folglich auf den vergleichenden Daten der Studie MARCH-PFIC.

Im Rahmen der Studie MARCH-PFIC traten keine Todesfälle auf.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich für den Endpunkt Pruritus, erhoben mittels ItchRO(Obs), und für den Endpunkt Fatigue, erhoben mittels PedsQL-Fatigue, jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Maralixibat gegenüber Placebo. Des Weiteren zeigt sich für den Endpunkt körperliche Entwicklung sowohl bei der Körpergröße (z-Score) als auch beim Körpergewicht (z-Score) jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Maralixibat gegenüber Placebo. Der Unterschied beim Körpergewicht wird als klinisch relevant eingeschätzt.

Für die Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels PedsQL, sowie für die Kategorie der Nebenwirkungen zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigt sich für das Ereignis Diarrhö (UE von besonderem Interesse) ein statistisch signifikanter Nachteil von Maralixibat im Vergleich zu Placebo.

Den positiven Effekten in den Endpunkten Pruritus, Fatigue und körperliche Entwicklung (Körpergewicht) stehen somit keine negativen Effekte entgegen. Bei der Bewertung der Ergebnisse ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Mehrheit der Patientinnen und Patienten der Studie MARCH-PFIC eine Dosierung von 600 µg/kg Maralixibat zweimal täglich erhielt. Die Studie MARCH-PFIC schloss zwar Teilnehmende bis zu einem Alter von 18 Jahren ein, jedoch waren die Patientinnen und Patienten mehrheitlich unter 6 Jahre alt. In der Gesamtpopulation betrug der Altersmedian in der Interventionsgruppe 3 Jahre und in der Kontrollgruppe 3,6

Jahre. Für Kinder unter 5 Jahren empfiehlt die Fachinformation eine zulässige Höchstdosis von 285 µg/kg Maralixibat zweimal täglich. Somit entspricht die in der Studie verwendete Dosierung von Maralixibat für einen Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht den Vorgaben der Fachinformation.

Auf Grund der zu hohen Dosierung von Maralixibat bei Kindern unter 5 Jahren im Rahmen der Studie MARCH-PFIC ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext in Frage zu stellen. Die gezeigten Vorteile in der Endpunktkategorie Morbidität können daher in ihrem Ausmaß insgesamt nicht quantifiziert werden.

Darüber hinaus liegen für die ebenfalls von der Zulassung umfassten Patientenpopulation der Säuglinge von 3 bis < 12 Monaten keine vergleichenden Daten vor.

In der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stuft der G-BA daher das Ausmaß des Zusatznutzens von Maralixibat zur Behandlung der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Monaten, auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 8 i.V.m. § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 AM-NutzenV als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

#### Aussagekraft der Nachweise

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf Auswertungen der RCT MARCH-PFIC.

Das Verzerrungspotential für die Studie MARCH-PFIC wird als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene zeigt sich jedoch für die Endpunkte körperliche Entwicklung, PedsQL-Fatigue und PedsQL jeweils ein hohes Verzerrungspotential.

Das hohe Verzerrungspotential des Endpunktes körperliche Entwicklung begründet sich mit Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen zu Baseline, insbesondere für den z-Score des Körpergewichts, wobei für Personen aus dem Maralixibat-Arm größere Abweichungen von der Norm dokumentiert sind als für Teilnehmende im Placebo-Arm. Zudem liegen keine Ergebnisse in den zugrundeliegenden natürlichen Einheiten (z. B. kg oder cm) vor.

Für den Endpunkt PedsQL-Fatigue existieren ausschließlich elternberichtete Versionen des Fragebogens für Kinder ab einem Alter von 2 Jahren. Aus diesem Grund liegen nur für diese Subpopulation der Studie MARCH-PFIC Ergebnisse des PedsQL-Fatigue vor. Hierbei ist aus den vorliegenden Studienunterlagen nicht ersichtlich, wie viele Kinder in der Studie MARCH-PFIC jünger als 2 Jahre alt waren und aus diesem Grund nicht für die Erhebung des PedsQL-Fatigue in Frage kamen. In Verbindung mit den Verteilungsdaten für das Alter zu Baseline erscheint es wahrscheinlich, dass die Rücklaufquote für den PedsQL-Fatigue für die Subpopulation der Patientinnen und Patienten  $\geq 2$  Jahren über 70 % liegt. Eine eindeutige Berechnung der Rücklaufquoten für die elternberichtete Version des Endpunkts PedsQL-Fatigue ist somit nicht möglich und das Verzerrungspotential wird als hoch eingestuft.

Für den Endpunkt PedsQL liegt die Rücklaufquote im Maralixibat-Arm bereits zu Baseline bei lediglich 87 % und sinkt für die Veränderung zu Woche 18-26 weiter auf 83 %. Im Placebo-Arm liegt die Rücklaufquote für die Veränderung zu Woche 18-26 gegenüber Baseline bei 87 %. Deshalb wird auch das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Auf Grund dieser Unsicherheiten wird die Aussagesicherheit insgesamt als Anhaltspunkt eingestuft.

### **2.1.3 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Maralixibat. Das Arzneimittel Livmarli wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ als Orphan Drug zur Behandlung der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patienten ab dem Alter von 3 Monaten zugelassen.

Für die Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Phase III-Studie MARCH-PFIC für Patientinnen und Patienten ab 12 Monaten mit PFIC vor. Zudem legte der pharmazeutische Unternehmer die Interims-Ergebnisse der einarmigen Studie RISE vor, welche Kinder im Alter von 3 bis 12 Monaten untersucht. Diese werden jedoch im Rahmen der Nutzenbewertung nur ergänzend dargestellt.

In der zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studie MARCH-PFIC traten keine Todesfälle auf. In der Kategorie Morbidität konnten statistisch signifikante Vorteile in den Endpunkten Pruritus, körperliche Entwicklung (Körpergewicht) und Fatigue gezeigt werden. In den Kategorien Lebensqualität und Nebenwirkungen konnten jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden.

Insgesamt stehen den gezeigten positiven Effekten somit keine negativen Effekte gegenüber.

Auf Grund der nicht fachinformationskonformen Dosierung von Maralixibat bei Kindern unter 5 Jahren im Rahmen der Studie MARCH-PFIC ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext jedoch in Frage zu stellen. Die gezeigten Vorteile in der Endpunktkategorie Morbidität können daher in ihrem Ausmaß insgesamt nicht quantifiziert werden. In der Gesamtschau wird daher ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

### **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben der Patientenzahlen in der Bewertung des IQWiG [G24-19] zugrunde gelegt.

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind unsicher und in der Gesamtschau unterschätzt. Dies resultiert aus einer zu gering geschätzten mittleren Überlebenszeit und damit Prävalenz der PFIC.

In der Nutzenbewertung des Wirkstoffes Odevixibat im vergleichbaren Anwendungsgebiet wurde eine deutlich geringere Anzahl von ca. 40 bis 110 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation angesetzt. Dies lässt sich mit einem differenzierteren Vorgehen zur Herleitung der Prävalenz in Abhängigkeit der genetischen Subtypen der PFIC in der aktuellen Nutzenbewertung begründen.

### **2.3 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](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 Europäischen Zulassungsbehörde (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.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 1. Januar 2025).

### Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Der Wirkstoff Maralixibat wird in Abhängigkeit des Körpergewichtes dosiert. Bei Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichtes wurden für Kinder ab 3 Monaten die durchschnittlichen Körpermaße aus der „Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS)“<sup>2</sup> (durchschnittliches Körpergewicht eines 3-monatigen Kindes: 5,87 kg), für Kinder bis und ab 5 Jahren die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“<sup>3</sup> (durchschnittliches Körpergewicht eines Kindes bis 5 Jahre: 18,8 kg, durchschnittliches Körpergewicht eines Kindes ab 5 Jahren: 20,8 kg) sowie für Erwachsene aus dem „Mikrozensus

---

<sup>2</sup> Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) (2013, beide Geschlechter, ab Geburt), <https://edoc.rki.de/handle/176904/3254>

<sup>3</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter, ab 1 Jahr), [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)

2021 – Körpermaße der Bevölkerung“<sup>4</sup> (durchschnittliches Körpergewicht 77,7 kg) zugrunde gelegt.

Die empfohlene Höchstdosis von Livmarli bei PFIC-Patienten unter 5 Jahren beträgt aufgrund des Propylenglycol-Gehalts 285 µg/kg zweimal täglich. Auf Grund dieser Einschränkung wurden bei der Berechnung der Kosten und des Verbrauchs zwei Populationen (Kinder ≥ 3 Monate bis < 5 Jahre; Kinder ≥ 5 Jahre und Erwachsene) gebildet.

Für Patientinnen und Patienten über 50 kg wird zudem von der gewichtsabhängigen Dosierung abgewichen. Laut Fachinformation beträgt die maximale Tagesdosis 57 mg Maralixibat.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Maralixibat	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	365 - 730	1	365

#### Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Laut den Angaben in der Fachinformation muss das Arzneimittel nach Anbruch der Flasche innerhalb von 130 Tagen verwendet werden. Auf Grund der gewichtsabhängigen Dosierung kommt es deshalb bei einigen Patientinnen und Patienten zum frühzeitigen Verwurf der Flasche und es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch in Abhängigkeit der maximalen Haltbarkeit nach Anbruch der Flasche.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					

<sup>4</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage /Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Maralixibat (Kinder ≥ 3 Monate bis < 5 Jahre)	1 -2 x täglich je 285 µg/kg 1,67 mg – 10,72 mg	1,67 mg – 10,72 mg	1,67 mg = 0,15 ml – 10,72 mg = 1 ml	365,0	54,8 ml – 365 ml
Maralixibat (Kinder ≥ 5 Jahre und Erwachsene)	1 x täglich je 285 µg/kg – 2 x täglich je 570 µg/kg 5,93 mg – 57,0 mg	5,93 mg – 57,0 mg	5,93 mg = 0,6 ml – 57,0 mg = 6 ml	365,0	219 ml – 2190 ml

#### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Maralixibat (9,5 mg/ml)	30 LSE	29 402,33 €	2,00 €	1 675,88 €	27 724,45 €
Abkürzungen: LSE = Lösung zum Einnehmen					

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2025

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

## **2.5 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**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit

dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

## Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

### 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.

Referenzen:

Fachinformation zu Maralixibat (Livmarli); Livmarli 9,5 mg/ml Lösung zum Einnehmen;  
Stand: Juni 2024

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Am 26. Juli 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Maralixibat beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. November 2024 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Dezember 2024 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung wurde am 10. Januar 2025 vorgelegt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28. Januar 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Februar 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	29. Oktober 2024	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	4. Dezember 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Dezember 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. Dezember 2024 15. Januar 2025	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Januar 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Februar 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 6. Februar 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

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

**Maralixibat (neues Anwendungsgebiet: progressive familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC),  $\geq 3$  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 17.03.2025 B1

### **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.

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

#### **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:<sup>1</sup>

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

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

A. Endpunktkategorie	B. Effektrichtung/ C. Verzerrungspotential	D. Zusammenfassung
E. Mortalität	F. ↔	G. Es traten keine Todesfälle auf.
H. Morbidität	I. ↑	J. Vorteile in den Endpunkten Pruritus, körperliche Entwicklung (Körpergewicht) und Fatigue.
K. Gesundheitsbezogene Lebensqualität	L. ↔	M. Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
N. Nebenwirkungen	O. ↔	P. Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Im Detail Nachteil beim UE Diarrhö.
Q. Erläuterungen: R. ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit S. ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit T. ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit U. ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit V. ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied W. ∅: Es liegen keine Daten vor. X. 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

<sup>1</sup> 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
<b>Gesamtmortalität</b>					
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 <sup>a</sup>				
<b>Pruritus (Anteil Personen mit einer Verbesserung <math>\geq 1</math> Punkt oder Schweregrad-Score <math>\leq 1</math> zu Woche 15–26)<sup>b</sup></b>									
Morgendlicher ItchRO(Obs) <sup>c</sup>	45/47 <sup>d</sup>	27 (57,5)	42/46 <sup>d</sup>	10 (21,7)	2,64 [1,45; 4,82]; 0,0004				
Endpunkt	Maralixibat		Placebo		Maralixibat vs. Placebo				
	Baseline		Veränderung zu Woche 18-26 <sup>f</sup>						
	n/N	MW (SD)	n/N	LS-MW (SE)	n/N	MW (SD)	n/N	LS-MW (SE)	LS-Mittelwert-differenz [95%-KI] <sup>f</sup> ; p-Wert
<b>Körperliche Entwicklung</b>									
<b>Körpergröße (z-Score)</b>	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
<b>Körpergewicht (z-Score)</b>	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						

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

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Maralixibat				Placebo				Maralixibat vs. Placebo
	Baseline		Veränderung zu Woche 18-26 <sup>f</sup>		Baseline		Veränderung zu Woche 18-26 <sup>f</sup>		
	n/N	MW (SD)	n/N	LS-MW (SE)	n/N	MW (SD)	n/N	LS-MW (SE)	LS-Mittelwertdifferenz [95%-KI] <sup>f</sup> ; p-Wert
<b>PedsQL<sup>i</sup></b>	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 (%)	
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)</b>					
	47	47 (100)	46	43 (93,5)	1,07 [0,98; 1,17]; 0,0767
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	47	5 (10,6)	46	3 (6,5)	1,63 [0,41; 6,43]; 0,4814
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse<sup>j</sup></b>					

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	3 (6,4)	46	3 (6,5)	0,98 [0,21; 4,60]; 0,9784
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
	47	1 (2,1)	46	0	2,94 [0,12; 70,30]; 0,3225
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA</b> (mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
keine schweren UE $\geq 5\%$					
<b>SUEs nach MedDRA</b> (mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
keine SUE $\geq 5\%$					
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</b> (mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen)					
Diarrhö <sup>k</sup>	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 (%)
<b>Gesamtmortalität</b>		
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)
<b>Pruritus mittels klinischer Kratzskala<sup>c</sup> (ergänzend dargestellt)</b>					
Baseline <sup>l</sup>	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)
<b>Körperliche Entwicklung</b>					
<b>Körpergröße (z-Score)</b>					
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)
<b>Körpergewicht (z-Score)</b>					
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	Maralixibat N=10
<i>Personen mit mindestens einem...</i>	n (%)
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt</b> (ergänzend dargestellt)	10 (100)
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>	3 (30,0)
<b>UE CTCAE-Grad <math>\geq 3^m</math></b>	1 (10)
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>	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-wöchentliche 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](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-Steuer: 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](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 6. Februar 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger**

BAnz AT 17.03.2025 B1

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0&year=2025&edition=BAnz+AT+17.03.2025>

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

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

ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 26. Juli 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Maralixibat eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 1. November 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 9. Januar 2025 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Maralixibat (Neues Anwendungsgebiet: progressive familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC))



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

**Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Maralixibat (Neues Anwendungsgebiet: progressive familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC),  $\geq$  3 Monate)**

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Maralixibat
- **Handelsname:** Livmarli
- **Therapeutisches Gebiet:** Cholestase (Krankheiten des Verdauungssystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Mirum Pharmaceuticals International B.V.
- **Orphan Drug:** ja

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.08.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.11.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.11.2024
- **Beschlussfassung:** Anfang Februar 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO;  
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-08-01-D-1087)

#### Modul 1

(PDF 844,25 kB)

#### Modul 2

(PDF 591,85 kB)

#### Modul 3

(PDF 2,29 MB)

#### Modul 4

(PDF 4,85 MB)

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

### Nutzenbewertung

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1106/>

07.11.2024 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Maralixibat (Neues Anwendungsgebiet: progressive familiäre intrahepatische Cholestase (PI  
Die Nutzenbewertung wurde am 01.11.2024 veröffentlicht:

**Nutzenbewertung G-BA**

(PDF 1,21 MB)

**Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG**

(PDF 365,92 kB)

**Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren**

(PDF 238,28 kB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.11.2024
  - Mündliche Anhörung: 09.12.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 02.12.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

#### **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**

(Word 37,34 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.11.2024** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Maralixibat - 2024-08-01-D-1087*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerFO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 09.12.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.12.2024 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Februar 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

---

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Maralixibat (Neues Anwendungsgebiet: progressive familiäre intrahepatische Cholestase (P

## **Zugehörige Verfahren**

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.01.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 9. Dezember 2024 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen  
Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Maralixibat**

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Mirum Pharmaceuticals International B.V.	22.11.2024
Prof. Dr. med. Ansgar W. Lohse, Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	20.11.2024
PD Dr. Eva Pfister, Päd. Gastroenterologie, Hepatologie und Lebertransplantation, Kinderklinik der MHH; Hannover	20.11.2024
Dr. Falk Pharma GmbH	21.11.2024
Ipsen Pharma GmbH	21.11.2024
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	22.11.2024
PD Dr. Eberhard Lurz, Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie & Ernährung, Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Hauernschen Kinderspital, Klinikum der LMU; München	22.11.2024

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Mirum Pharmaceuticals International B.V.						
Hr. Kolb	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Hr. Prof. Dr. Neubauer	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Schön	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Schwenke	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)						
Hr. Prof. Dr. Lohse	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
PD Dr. Eva Pfister, Päd. Gastroenterologie, Hepatologie und Lebertransplantation, Kinderklinik der MHH; Hannover						
Fr. Dr. Pfister	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
Dr. Falk Pharma GmbH						
Hr. Erschig	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Wittmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Ipsen Pharma GmbH						
Fr. Dumhard	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Weikl	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Hr. Bussilat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der Mirum Pharmaceuticals International B.V.

Datum	22. November 2024
Stellungnahme zu	Maralixibat (Livmarli®) (Neues Anwendungsgebiet: progressive familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC), ≥ 3 Monate) 2024-08-01-D-1087
Stellungnahme von	Mirum Pharmaceuticals International B.V. Kingsfordweg 151 1043 GR Amsterdam Netherlands

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Abkürzung	Bedeutung
ALGS	Alagille-Syndrom
BID	zweimal täglich
BMI	<i>Body mass index</i>
BSEP	<i>Bile Salt Export Pump</i> (Gallensalz-Exportpumpe)
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CSR	<i>Clinical Study Report</i> (Klinischer Studienbericht)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IBAT	<i>Ileal bile acid transporter</i> (Ilealer Gallensäuretransporter)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ItchRO(Obs)	<i>Itch Reported Outcome (Observer)</i>
ItchRO(Pt)	<i>Itch Reported Outcome (Patient)</i>
ITT	<i>Intention to treat</i>
k.A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LLT	<i>Lowest Level Term</i>
LOCF	<i>Last Observation Carried Forward</i>
LS-MW	Kleinste-Quadrate-Mittelwert
LS-MWD	Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz
LTE	<i>Long term extension</i>
MARCH	<i>Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Maralixibat in the Treatment of Subjects with Progressive Familial intrahepatic Cholestasis</i>
Max.	Maximal/e/m
MMRM	<i>Mixed Model for Repeated Measures</i>
MRX	Maralixibat(-Chlorid)
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NAPPED	<i>Natural course and Prognosis of PFIC and Effect of biliary Diversion</i>
N bzw. n	Anzahl Patienten in der Studie bzw. Kategorie
n.b.	Nicht berechenbar bzw. anzugeben

NRI	<i>Non-Responder Imputation</i>
n.z.	Nicht zutreffend
OBS	Wie beobachtet
OR	<i>Odds Ratio</i>
Pat.	Patientinnen/Patienten
Pbo	Placebo
PedsQL	<i>Pediatric Quality of Life questionnaire</i>
PFIC	Progressive familiäre intrahepatische Cholestase
PIC	<i>Patient Impression of Change</i> (Patienten-Eindruck der Änderung)
PT	<i>MedDRA Preferred Term</i>
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RD	Risikodifferenz
RISE	<i>Open-Label, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Maralixibat in the Treatment of Infants with Cholestatic Liver Diseases Including Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis and Alagille Syndrome</i>
RR	Relatives Risiko
RSI	Request for supplementary information
SAP	Statistischer Analyseplan
sBA	Serum-Gallensäure
SD	<i>Standard Deviation</i> (Standardabweichung)
SE	<i>Standard Error</i> (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SLR	<i>Systematic literature review</i>
SMD	<i>Standardized Mean Difference</i>
SmPC	<i>Summary of Product Characteristics</i>
SOC	<i>MedDRA System Organ Class</i>
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
TEAE	<i>Treatment Emergent Adverse Event</i>
UDCA	<i>Ursodeoxycholic Acid</i> (Ursodeoxycholsäure)
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
URL	<i>Uniform Resource Locator</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Mirum Pharmaceuticals International B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Maralixibat (Livmarli®) ist seit dem 28.06.2024 als Arzneimittel für seltene Leiden in Europa zugelassen zur Behandlung „<i>der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patienten ab dem Alter von 3 Monaten.</i>“[1] Als weiteres Anwendungsgebiet ist seit 2022 die Behandlung „<i>des cholestatischen Pruritus bei Patienten mit Alagille-Syndrom (ALGS) ab dem Alter von 2 Monaten</i>“ zugelassen.[1]</p> <p>PFIC ist eine schwerwiegende, invalidisierende und die Lebensqualität mindernde, erblich bedingte und sehr selten auftretende Erkrankung mit erhöhter Mortalität. Für die Gesamtheit der mit Maralixibat zu behandelnden Patienten besteht bisher keine zugelassene Therapie: „<i>at present, no satisfactory method has been authorised in the European Union for the treatment of the entirety of patients covered by the therapeutic indication of Livmarli</i>“.[2] Alle PFIC-Typen weisen dabei Manifestationen der Cholestase auf, einschließlich, klinisch schwerem Juckreiz mit verheerenden Folgen für die Lebensqualität der Patienten, Gedeihstörungen aufgrund von Ernährungsmängeln, erhöhter sBA, individuell erhöhter Serumbilirubinwerte sowie fortschreitender Lebererkrankung.</p>	<p>Die einleitenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Mirum Pharmaceuticals International B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapeutische Ansätze berücksichtigen die Ernährung zur Vermeidung von Mangelzuständen sowie verschiedene nicht spezifisch zugelassene Therapien mit dem Ziel der Beeinflussung der Leberfunktionsstörung und des cholestatischen Pruritus. Aufgrund der Krankheitssymptomatik und des Verlaufs kommt es bei PFIC nicht selten zu einem frühen Tod oder der Notwendigkeit einer Lebertransplantation: PFIC macht 10 bis 15% der Indikationen zur Lebertransplantation bei Kindern aus. Die Indikation für eine Lebertransplantation folgt dabei häufig aus den schweren klinischen Symptomen, besonders cholestatischem Pruritus, selbst wenn noch keine Lebererkrankung im Endstadium vorliegt. Für chirurgische Optionen wie die Gallendiversion ist die Datenlage uneinheitlich. Maralixibat zeigt relevante Unterschiede in der Fachinformation zur bisher einzigen zugelassenen medikamentösen Therapie, dem IBAT-Inhibitor Odevixibat (Bylvay®).</p> <p>Zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit liegt für Maralixibat die multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppel-blinde Phase 3 Studie MRX-502 (MARCH-PFIC; Evidenzstufe 1b) für Patienten mit progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase vor. Ergänzend besteht für Kinder im Alter unter 12 Monaten die einarmige Phase 2 Studie MRX-801 (RISE), in der die beiden Indikationen Alagille-Syndrom und PFIC untersucht wurden.</p>	

Stellungnehmer: Mirum Pharmaceuticals International B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Nutzenbewertung des G-BA vom 01.11.2024 hat auch der G-BA patientenrelevante Vorteile von Maralixibat, insbesondere hinsichtlich der Morbidität in dem Pruritus-Endpunkt ItchRO(Obs) – Responder sowie für das Körpergewicht (z-Score) festgestellt. Dies bestätigt Mirum in ihrer Sicht, dass Maralixibat den pädiatrischen Patienten aufgrund der langanhaltenden und deutlichen Verbesserungen in der Morbidität und in der Lebensqualität einen deutlichen Mehrwert in der Therapie von PFIC bringen kann.</p> <p>Neben der Würdigung der Vorteile vor allem hinsichtlich Pruritus wurden in der Nutzenbewertung jedoch auch einige Kritikpunkte aufgeführt. Diese werden von Mirum in den folgenden Ausführungen adressiert, sowie um die fehlenden Angaben ergänzt. Die weitere Stellungnahme gliedert sich demnach in die folgenden Punkte:</p> <p><b>1. Endpunktdarstellung für die „Gesamtpopulation“ der RCT MRX-502 (MARCH-PFIC)</b></p> <p>Wesentlicher vom G-BA angemerkter methodischer Punkt ist, dass die „Gesamtpopulation“ als bewertungsrelevant angesehen wird, die im EPAR und CSR nur ergänzend betrachtet wurden. Von Mirum wurde hingegen im Dossier die „PFIC-Hauptkohorte“ dargestellt, die alle klar definierten PFIC-Typen im</p>	

Stellungnehmer: Mirum Pharmaceuticals International B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anwendungsgebiet beinhaltet. In der Nutzenbewertung vom 01.11.2024 sieht der G-BA die gesamte Studienpopulation („Gesamtpopulation“) als bewertungsrelevant an, weshalb die Analysen für diese Population in Anhang 1 ergänzt werden.</p> <p>A. Die Ergebnisse sind für diese Population durchgängig konsistent zur im Dossier dargestellten PFIC-Hauptkohorte und bestätigen die statistisch signifikanten, patientenrelevanten Vorteile von Maralixibat in den Endpunkten Pruritus und körperliche Entwicklung, z-Score Körpergewicht.</p> <p><b>B.</b></p> <p><b>2. Evidenzbasis MRX-801 (RISE)</b></p> <p>C. Die Daten der einarmigen Studie MRX-801 (RISE), welche Evidenz für die Population der Säuglinge ab 3 Monaten bis 12 Monaten liefert, wurden aktualisiert: Die Ergebnisse dieser Studie werden in dieser Stellungnahme auf Basis der vorliegenden Interimsauswertung vom 28.06.2023 ergänzt.</p> <p>D. Die Studie MRX-801 (RISE) bestätigt die hohe therapeutische Wirksamkeit und Sicherheit von Maralixibat auch für Säuglinge. Auf dieser Basis sprach die EMA auch die Zulassung für Maralixibat für die besonders vulnerable Patientenpopulation ab 3 Monaten aus.</p>	

Stellungnehmer: Mirum Pharmaceuticals International B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>E.</b></p> <p><b>3. Weitere Datenergänzungen und Methodikaspekte</b></p> <p>F. An dieser Stelle werden methodische Aspekte der Dossierbewertung beantwortet und Daten ergänzt:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Es wird die Altersverteilung für die verschiedenen Patientenpopulationen, einschließlich der „Gesamtpopulation“ der Studie MRX-502 (MARCH-PFIC) dargestellt.</li><li>- Die Sicherheitsanalysen für die Gesamtpopulation werden ergänzt.</li><li>- Informationen, die in der Dossierbewertung vom 01.11.2024 als fehlend oder unklar angemerkt wurden, werden im Detail ergänzt, soweit verfügbar.</li></ul> <p>G. Unter anderem werden die Anteile der Patienten, die in die Long-Term-Extensionsstudie übergangen, dargestellt.</p> <p>H.</p> <p><b>4. Bewertung des IQWiG:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Abschließend wird auf die Bewertung des IQWiG zur Patientenzahl eingegangen und die verwendete Methodik erläutert.</li></ul>	

Stellungnehmer: Mirum Pharmaceuticals International B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Gesamtschau des Zusatznutzens</u></b></p> <p>In der Endpunktdimension Morbidität zeigen sich in der RCT MRX-502 (MARCH-PFIC) statistisch signifikante und deutlich klinisch relevante Vorteile von Maralixibat gegenüber Placebo. Hervorzuheben ist hierbei insbesondere der Behandlungseffekt auf den Pruritus, der sich in verschiedenen Operationalisierungen und auch in der „Gesamtpopulation“ bestätigt. Auch für den Endpunkt körperliche Entwicklung – Körpergewicht (z-Score) zeigt sich sowohl in der PFIC-Hauptkohorte als auch in der Gesamtpopulation ein signifikanter und patientenrelevanter Vorteil. Unter Beachtung der Schwere der Erkrankung sowie der mangelnden Therapieoptionen verbunden mit dem dringenden Therapiebedarf und den Behandlungszielen für Patienten mit PFIC und mit bestehenden deutlichen Vorteilen von Maralixibat in der Morbidität im Vergleich zu Placebo wird die Feststellung eines Zusatznutzens von Maralixibat durch die Bewertung der Verträglichkeit nicht infrage gestellt und nicht eingeschränkt.</p> <p>Für Patienten im Alter bis 12 Monate liegt Evidenz der offenen, einarmigen klinischen Studie MRX-801 (RISE) vor. Die Ergebnisse zum sBA geben Anhaltspunkte, dass die Wirksamkeit bei den älteren Kindern auf diese Altersgruppe übertragen werden kann. Für den Endpunkt Körpergewicht (z-Score) bestehen trotz der geringen Fallzahl von N=10</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Maralixibat nach §35a SGB V.</p> <p>In der Kategorie Morbidität zeigt sich in der RCT MRX-502 für den Endpunkt Pruritus, erhoben mittels ItchRO(Obs) und für den Endpunkt Fatigue, erhoben mittels PedsQL-Fatigue, jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Maralixibat gegenüber Placebo. Des Weiteren zeigt sich für den Endpunkt körperliche Entwicklung sowohl bei der Körpergröße (z-Score) als auch beim Körpergewicht (z-Score) jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Maralixibat gegenüber Placebo. Der Unterschied beim Körpergewicht wird als klinisch relevant eingeschätzt.</p> <p>Die überwiegende Mehrheit der Studienteilnehmenden erhielt (nach einer Auftitrierungsphase) eine finale Dosis von 600 µg/kg Maralixibat zweimal täglich. Diese Dosierung entspricht für Kinder unter 5 Jahren nicht den Vorgaben der Fachinformation, welche für dieses Patientenkollektiv eine Höchstdosis von 285 µg/kg zweimal täglich empfiehlt.</p> <p>Auf Grund der zu hohen Dosierung von Maralixibat bei Kindern unter 5 Jahren im Rahmen der Studie MARCH-PFIC ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext in Frage zu stellen. Die gezeigten Vorteile in der Endpunktkategorie Morbidität können daher in ihrem Ausmaß insgesamt nicht quantifiziert werden.</p> <p>Darüber hinaus liegen für die ebenfalls von der Zulassung umfassten Patientenpopulation der Säuglinge von 3 bis &lt; 12 Monaten keine vergleichenden Daten vor.</p>

Stellungnehmer: Mirum Pharmaceuticals International B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>im Alter von 3 bis 12 Monaten patientenrelevante Vorteile. Auch das Sicherheitsprofil war vergleichbar.</p> <p><b>In der Gesamtschau ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen für Maralixibat zur Behandlung von Patienten mit progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase ab einem Alter von 3 Monaten auf Basis der RCT MRX-502 (MARCH-PFIC) im Vergleich zu Placebo.</b></p> <p><i>Hinweise:</i></p> <p>Zur besseren Lesbarkeit wird im Folgenden meist auf die geschlechtsspezifische Darstellung verzichtet und – sofern nicht mit gebräuchlicher Formulierung neutral formulierbar – das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.</p> <p>Zur besseren Lesbarkeit der Stellungnahme werden die Tabellen der Nutzenbewertung des G-BA im Anhang ergänzt dargestellt, soweit entsprechende Daten in den Studien erfasst wurden. Alle diese ergänzenden Änderungen an den Tabellen wurden gelb gekennzeichnet.</p>	<p><i>zur sBA-Konzentration:</i></p> <p>Es konnten keine validen Angaben identifiziert werden, die zeigen, welche Auswirkungen eine bestimmte Veränderung in der Serumgallensäure-Konzentration auf die patientenindividuell ausgeprägte Symptomatik bzw. auf das Risiko einer Leberschädigung hat. Der sBA-Spiegel wird daher als nicht per se patientenrelevant eingestuft. Da darüber hinaus die in der Studie verwendete Dosierung von Maralixibat für einen Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht den Vorgaben der Fachinformation entsprach, erschwert dies zusätzlich die Interpretation der Ergebnisse. Der Endpunkt Reduktion der Serumgallensäurenkonzentration wird daher in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p> <p>In der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stuft der G-BA daher das Ausmaß des Zusatznutzens von Maralixibat zur Behandlung der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Monaten, auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 8 i.V.m. § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 AM-NutzenV als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>

Stellungnehmer: Mirum Pharmaceuticals International B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Inhaltsverzeichnis</b></p> <p><b>1) Endpunktdarstellung für die „Gesamtpopulation“ der RCT MRX-502 (MARCH-PFIC)</b></p> <p><b>2) Evidenzbasis MRX-801 (RISE)</b></p> <p><b>3) Weitere Datenergänzungen und Methodikaspekte</b></p> <p><b>4) Bewertung des IQWiG</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Anhang</b></p> <p><b>Anhang 1: Ergänzte Ergebnistabellen der Nutzenbewertung</b></p> <p><i>Anhang 1.1 Endpunktdarstellung für die „Gesamtpopulation“ der RCT MRX-502 (MARCH-PFIC)</i></p> <p><i>Anhang 1.2 Ergänzte Evidenzbasis: Interim-Datenschnitt der Studie MRX-801 (RISE) vom 28.06.2023</i></p> <p><i>Anhang 1.3 Altersverteilung der Patientenpopulationen in MRX-502 (MARCH-PFIC)</i></p> <p><i>Anhang 1.4 Ergänzte Sicherheitsanalysen in MRX-502 (MARCH-PFIC)</i></p> <p><i>Anhang 1.5 Ergänzungen zu weiteren Tabellen der Nutzenbewertung des G-BA</i></p> <p><b>Anhang 2: Modellierete Überlebenskurven des IQWiG versus gemischter Register-Dossieransatz</b></p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Mirum Pharmaceuticals International B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA S. 61	<p><b>1) Endpunktdarstellung für die „Gesamtpopulation“ der RCT MRX-502 (MARCH-PFIC)</b></p> <p>I.</p> <p>In der Dossierbewertung des G-BA heißt es: <i>„Da sich die Primäre-Population ausschließlich auf nt-PFIC2 beschränkt und damit nur einen Teil des zugrundeliegenden Anwendungsgebiets darstellt, wird sie für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Als maßgeblich für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Gesamtpopulation erachtet, da aus der Fachinformation kein expliziter Behandlungsausschluss bestimmter Patientengruppen hervorgeht.“</i></p> <p>Von Mirum wurde im Dossier die „PFIC-Hauptkohorte“ dargestellt, die alle klar definierten PFIC-Typen im Anwendungsgebiet beinhaltet, und sich anders als die primäre Population nicht auf PFIC2 beschränkt. Die „Gesamtpopulation“ der RCT MRX-502 (MARCH-PFIC) beinhaltet weitere Patienten, die im EPAR [3] und im CSR nur ergänzend betrachtet wurden. Für diese vom G-BA auch als bewertungsrelevant angesehenen Patientinnen und Patienten wurden die Analysen in Anhang 1 ergänzt.[4]</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die nachgereichten Analysen zur Gesamtpopulation werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Mirum Pharmaceuticals International B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endpunkt ItchRO(Obs)-Responder:  In der ITT-Analyse zeigte sich in der Studie MRX-502 (MARCH-PFIC) eine statistisch signifikante Verbesserung der Reduktion des 4-wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores unter Maralixibat-Therapie im Vergleich zu Placebo: Bereits ab dem Zeitraum der Woche 1 bis 6 und in jedem folgenden Zeitraum zeigte sich ein sehr konsistenter, statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Maralixibat über Placebo. Die ItchRO(Obs)-Ansprechrate in der PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population der klinischen Studie MRX-502 (MARCH-PFIC) betrug bis Woche 26 unter Maralixibat 63,6% und 25,8% unter Placebo. Das relative Risiko betrug 2,47 (95% KI [1,29; 4,72]) und war statistisch signifikant und klinisch relevant. In der „Gesamtpopulation“ von MRX-502 (MARCH-PFIC) betrug die ItchRO(Obs)-Ansprechrate bis Woche 26 unter Maralixibat 57,5% und 21,7% unter Placebo. Das relative Risiko betrug</li> </ul>	

Stellungnehmer: Mirum Pharmaceuticals International B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2,64 (95% KI [1,45; 4,82]) und war statistisch signifikant und klinisch relevant.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Endpunkt Körperliche Entwicklung (z-Score):</li> </ul> <p>In der im Dossier dargestellten PFIC-Hauptkohorte bestand für die <u>Körpergröße</u> (z-Score) kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einer LS-Mittelwertdifferenz von 0,21 (95% KI [-0,04; 0,45]) und einer SMD nach Hedges g von 0,42 (95% KI [-0,08; 0,92]). In der „Gesamtpopulation“ von MRX-502 (MARCH-PFIC) betrug die LS-Mittelwertdifferenz 0,19 (95% KI [0,004; 0,39]) und die SMD 0,42 (95% KI [0,01; 0,83]). Somit bestehen konsistente Effekte, die SMD liegt jedoch auch in der „Gesamtpopulation“ unterhalb der Relevanzschwelle.</p> <p>Für den Endpunkt körperliche Entwicklung anhand von <u>Körpergewicht</u> (z-Score) lag in der im Dossier dargestellten PFIC-Hauptkohorte die LS-Mittelwertdifferenz bei 0,23 (95% KI [0,01; 0,44]) bei einer SMD von 0,53 (95% KI [0,02; 1,03]). Für die „Gesamtkohorte“ hingegen liegt die LS-</p>	

Stellungnehmer: Mirum Pharmaceuticals International B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA S. 27	<p>Mittelwertdifferenz bei 0,26 (95% KI [0,09; 0,44]) und die SMD 0,63 (95% KI [0,21; 1,05]). Somit liegt die SMD in der „Gesamtpopulation“ über der Relevanzschwelle und es besteht ein patientenrelevanter Vorteil zugunsten von Maralixibat in diesem Endpunkt.</p> <p>Die Ergebnisse sind für diese beiden Populationen, d. h. „Gesamtpopulation“ und die im Dossier dargestellte PFIC-Hauptkohorte, durchgängig konsistent: Insbesondere bestätigen sich die statistisch signifikanten, patientenrelevanten Vorteile von Maralixibat in den Endpunkten Pruritus und körperliche Entwicklung im z-Score. Für die „Gesamtkohorte“ liegt für die körperliche Entwicklung, insbesondere das Körpergewicht, die SMD nach Hedges g dabei über der Relevanzschwelle.</p>	<p>In der Kategorie Morbidität zeigt sich für den Endpunkt Pruritus, erhoben mittels ItchRO(Obs) und für den Endpunkt Fatigue, erhoben mittels PedsQL-Fatigue, jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Maralixibat gegenüber Placebo. Des Weiteren zeigt sich für den Endpunkt körperliche Entwicklung sowohl bei der Körpergröße (z-Score) als auch beim Körpergewicht (z-Score) jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Maralixibat gegenüber Placebo. Der Unterschied beim Körpergewicht wird als klinisch relevant eingeschätzt.</p> <p>Es konnten keine validen Angaben identifiziert werden, die zeigen, welche Auswirkungen eine bestimmte Veränderung in der Serumgallensäure-Konzentration auf die patientenindividuell ausgeprägte Symptomatik bzw. auf das Risiko einer Leberschädigung hat. Der sBA-Spiegel wird daher als nicht per se patientenrelevant eingestuft.</p>

Stellungnehmer: Mirum Pharmaceuticals International B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Bericht der Serum-Gallensäure (sBA)</u></p> <p>Für den Endpunkt sBA wird in der Nutzenbewertung festgestellt: <i>„Der Endpunkt „sBA“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt, aus Transparenzgründen jedoch im Anhang dargestellt.“</i> Diese Einschätzung deckt sich mit der Darstellungsweise im Dossier.</p> <p>Die Ergebnistabellen des Anhangs für sBA wurden um die „Gesamtpopulation“ ergänzt (siehe Anhang 1).</p> <p>Der Verlauf der sBA-Werte zeigt dabei eindrücklich die rasche, bereits nach 2 Wochen nachgewiesene und anhaltende Wirksamkeit von Maralixibat.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p>	

Stellungnehmer: Mirum Pharmaceuticals International B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Berücksichtigung der ergänzten Daten der „Gesamtpopulation“.</b>  <b>Diese bestätigen die für die PFIC-Hauptkohorte belegten statistisch signifikanten, patientenrelevanten Vorteile von Maralixibat in den Endpunkten Pruritus und körperliche Entwicklung im z-Score des Körpergewichts.</b></p> <p><b>Der Verlauf der Serum-Gallensäurespiegel unterstützt die rasche, bereits nach 2 Wochen nachgewiesene und anhaltende Wirksamkeit von Maralixibat.</b></p>	<p>Die auf nt-PFIC2 beschränkte Primäre-Population sowie die PFIC-Population (Teilnehmende mit biallelischen erkrankungsverursachenden Varianten) stellen nur einen Teil des zugrundeliegenden Anwendungsgebiets dar und werden im Rahmen der Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet. Auf Grund des Anwendungsgebietes, welches jegliche erkrankungsverursachenden Mutationen der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase umfasst, werden zur Ableitung des Zusatznutzens die Daten der Gesamtpopulation herangezogen.</p>
G-BA S. 37	<p><b>2) Evidenzbasis MRX-801 (RISE)</b></p> <p>In der Nutzenbewertung des G-BA wird angemerkt: <i>„Im European Public Assessment Report (EPAR) sind Ergebnisse eines weiteren Interim-Datenschnitt der Studie RISE vom 28.06.2023 enthalten, die vom pU jedoch nicht vorgelegt wurden. Eine finale Analyse existiert noch nicht.“</i></p> <p>Für Patienten im Alter bis 12 Monate liegt Evidenz der offenen, einarmigen klinischen Studie MRX-801 (RISE) vor: Für die im Dossier</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Mirum Pharmaceuticals International B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dargestellte Interim-Analyse vom 23.06.2022 der Studie MRX-801 (RISE) existiert ein Interim-CSR, ein weiterer oder finaler CSR der Studie existiert weiterhin nicht. Für den angemerkten Datenschnitt vom 28.06.2023 wurden in Anhang 1.2 die im Rahmen der EMA-Fragen zum d90 RSI eingereichten Datenanalysen herangezogen.[5, 6] Zur leichten Vergleichbarkeit wurden die entsprechenden Tabellen der Nutzenbewertung des G-BA vom 01.11.2024 mit dem Datenschnitt der Studie RISE vom 28.06.2023 aktualisiert, in unveränderter Nummerierung (Anhang 1.2).</p> <p>Die Ergebnisse sind konsistent zu denen der RCT MRX-502 (MARCH-PFIC), insbesondere geben die Ergebnisse zum sBA Anhaltspunkte, dass die Wirksamkeit bei den älteren Kindern auf diese Altersgruppe übertragen werden kann. Für den Endpunkt Körpergewicht (z-Score) bestehen bei einer Fallzahl von N=10 im Alter von 3 bis 12 Monaten patientenrelevante Effekte für eine Verbesserung der bei Säuglingen mit PFIC unterdurchschnittlichen Gewichtszunahme. Auch das Sicherheitsprofil in der Studie MRX-801 (RISE) war vergleichbar.</p>	

Stellungnehmer: Mirum Pharmaceuticals International B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p><b>Berücksichtigung der mit dieser Stellungnahme eingereichten Daten des Interim-Datenschnitts vom 28.06.2023 für die Studie MRX-801 (RISE). Mit größerer Fallzahl (N=10) versus dem Datenschnitt von 2022 bestätigt die Studie die hohe therapeutische Wirksamkeit und die Sicherheit von Maralixibat auch für Säuglinge im Alter zwischen 3 und 12 Monaten.</b></p>	<p>Die nachgereichten Analysen zum Interim-Datenschnitt vom 28.06.2023 werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Behandlung von Maralixibat bei Säuglingen &lt; 12 Monate mit PFIC wurden in der nicht-kontrollierten Studie RISE untersucht (n = 10). Aufgrund der geringen Patientenzahl sowie des fehlenden Vergleichs werden die Ergebnisse der einarmigen Studie RISE nur ergänzend dargestellt. Die Bewertung des Zusatznutzens basiert folglich auf den vergleichenden Daten der Studie MARCH-PFIC.</p>
G-BA	<p><b>3) Weitere Datenergänzungen und Methodikaspekte</b></p> <p>Im Folgenden werden methodische Aspekte der Dossierbewertung des G-BA vom 01.11.2024 beantwortet und Daten ergänzt.</p> <p>3.1 Altersverteilung</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>



Stellungnehmer: Mirum Pharmaceuticals International B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA S. 55	<p>der „Gesamtpopulation“ waren es 42 von 47 MRX- (89%) und 41 von 46 Placebo-Patienten (89%). In der Studie MRX-801 (RISE) gingen 9 von 10 Studienteilnehmern (90%) in den langfristigen Extensionsstudienteil über.</p> <p>3.3 Erfassung und Klassifikation der Sicherheit in MRX-502 (MARCH-PFIC), Ergänzung der Sicherheitsanalysen für die „Gesamtpopulation“</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Sicherheitsanalysen für die „Gesamtpopulation“ der Studie MRX-502 (MARCH-PFIC) werden in Anhang 1.4 ergänzt. Es zeigen sich konsistente Effekte über die betrachteten Populationen „Gesamtpopulation“ und die im Dossier dargestellte PFIC-Hauptkohorte. X.</li> <li>• Schweregradeinteilung der Sicherheit: In den Studienunterlagen war eine Schweregradeinteilung anhand der Kategorien „mild“, „moderat“ und „schwer“ vorgesehen, wie korrekt in der Nutzenbewertung festgestellt</li> </ul>	

Stellungnehmer: Mirum Pharmaceuticals International B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA S. 60, S. 65	<p>wird. Es wurde nicht die Schweregradeinteilung nach CTCAE 4.0 verwendet, wie fälschlich im Dossier auf S. 193 benannt. Wir bitten, den Kopierfehler zu entschuldigen.</p> <p>Y. Z.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheits-Follow-up Periode: Der statistische Studienplan von MRX-502 (MARCH-PFIC) beschreibt auch, dass die Safety Follow-up Periode nur für diejenigen Patienten 7 Tage ab der letzten Dosis betrug, die <u>nicht</u> in die Extensionsstudie übergangen. Da aber rund 90% aller Patienten in die Extensionsstudie eingeschlossen wurden, liegt für diese Patienten auch eine deutlich längere Nachbeobachtungszeit vor. Im mit dem Dossier in Modul 5 eingereichten Interim-CSR der Studie MRX-503 werden auch für alle Populationen die entsprechenden integrierten Sicherheitsdaten aus MRX-502 (MARCH-PFIC) und MRX-503 berichtet. Die beobachteten Ereignisse sind dabei mit MRX-502 (MARCH-PFIC) vergleichbar.</li> </ul>	

Stellungnehmer: Mirum Pharmaceuticals International B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>3.4 Ergänzung von Informationen Informationen und Daten, die in der Dossierbewertung vom 01.11.2024 als fehlend oder unklar angemerkt wurden, werden im Detail ergänzt, soweit verfügbar. Hierzu finden sich in Anhang 1.5 die Tabellen der Dossierbewertung in der dortigen Nummerierung, mit Ergänzungen im Drucksatz hervorgehoben.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p><b>Berücksichtigung der ergänzten Daten und Informationen, insbesondere des hohen Übergangs in die Extensionsstudie für Teilnehmende in den beiden Studien MRX-502 (MARCH-PFIC) und MRX-801 (RISE).</b></p>	

Stellungnehmer: Mirum Pharmaceuticals International B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. 8 ff.	<p><b>4) Bewertung des IQWiG</b></p> <p>Das IQWiG weist in seiner Bewertung der Ableitung der Zielpopulation darauf hin, dass die im Dossier angegebene 2-parametrische Exponentialfunktion andere Werte für die mittleren Überlebenszeiten liefert als angegeben. Hier liegt ein Missverständnis der verwendeten Methodik vor, die scheinbar unsererseits nicht genau genug beschrieben wurde. Wir bitten, dies zu entschuldigen: Natürlich wurden die ausgelesenen, in den Publikationen für die Register berichteten Werte <u>nicht</u> geschätzt, sondern direkt übernommen (deshalb auch die Integralbildung, da „zusammengesetzt“ aus beobachteten Werten und exponentieller Extrapolation).</p> <p>Entsprechend beginnt der im Dossier mittels Funktion extrapolierte Teil nicht bei „1“, sondern erst jeweils <u>nach dem jeweiligen Ende der berichteten Register-Daten</u>. Deshalb beginnen auf Grundlage der berichteten Register-Daten auch alle Überlebenskurven bei „1“, wie auch in den Abbildungen des Dossiers erkenntlich. Die</p>	Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Mirum Pharmaceuticals International B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. 9 Tabelle 2	<p>Anpassungsgüte der im Dossier verwendeten 2-parametrischen Exponentialfunktion ist zwar sehr hoch, es sollten jedoch keinesfalls verfügbare Echt-Daten unnötigerweise geschätzt werden und natürlich nur möglichst kurze Zeiträume extrapoliert werden:</p> <p>Bekanntlich ist die Schätzung einer exponentiellen Überlebensfunktion aufgrund der „gedächtnislosen“ Eigenschaft der Exponentialfunktion problematisch. Das Alter hat keinen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit im nächsten Intervall, weshalb diese Schätzung nur für relativ kurze Zeitintervalle geeignet ist. Hierzu Efron und Hastie: <i>„If human lifetimes were exponential there wouldn't be old or young people, just lucky or unlucky ones“</i> (S. 134 in [7]). Bei den vom IQWiG verwendeten, sozusagen auf „1“ angepassten Überlebensfunktionen - als komplette Modellierung ohne die im Dossier erfolgte Verwendung der in den Publikationen berichteten Werte - schlägt genau dieser Effekt zu: Im Anhang 2 sind beispielhaft im Dossier verwendete und die vom IQWiG geschätzten Funktionen zusammen dargestellt. Die - mathematisch</p>	

Stellungnehmer: Mirum Pharmaceuticals International B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vermutlich korrekten - IQWiG-Schätzungen liefern methodisch bedingt klar der Realität widersprechende Werte: Vor allem bei PFIC3 besteht eine deutliche Überschätzung durch den Modellierungsansatz des IQWiG.</p> <p>Die bei PFIC1 höhere Überlebenszeit ist vermutlich durch die vom IQWiG durchgeführte ausschließliche Modellierung - statt der im Dossier verwendeten real in NAPPED beobachteten Werte - begründet (Kurventeil &lt;=18 Jahre). Hierdurch entsteht eine vermeidbare Verzerrung und Überschätzung des Überlebens, die den in NAPPED real beobachteten Werten widerspricht.</p> <p>Für BSEP 3, die immerhin rund ein Drittel der Patienten ausmachen, zeigt sich besonders deutlich der Widerspruch zur Realität im IQWiG-Ansatz (Anhang 2: Abbildung 1, Abbildung 2): Bereits der Dossieransatz überschätzt hier vermutlich leicht das Überleben. Laut Modellierung des IQWiG wären jedoch beim milden Genotyp (Abbildung 2) im Alter von 100 Jahren immer noch 33% (!) der</p>	

Stellungnehmer: Mirum Pharmaceuticals International B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten mit PFIC am Leben. In der Normalbevölkerung wird laut Statistischem Bundesamt dieses Alter von ca. 1% erreicht.[8]</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p><b>Beibehaltung der im Dossier ermittelten Zahlen. Damit wird die grundsätzlich methodisch problematische exponentielle Modellierung von Überleben auf ein Minimum beschränkt und stattdessen werden real beobachtete Registerdaten verwendet, soweit verfügbar.</b></p> <p><b>Es ergibt sich eine Patientenzahl von 49 – 107. Diese Spanne ist plausibel zu den 40 – 110 Patienten im Beschluss zu Odevixibat bei PFIC.</b></p>	<p>Dem Beschluss werden die Angaben der Patientenzahlen in der Bewertung des IQWiG [G24-19] zugrunde gelegt.</p> <p>Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind unsicher und in der Gesamtschau unterschätzt. Dies resultiert aus einer zu gering geschätzten mittleren Überlebenszeit und damit Prävalenz der PFIC.</p> <p>In der Nutzenbewertung des Wirkstoffes Odevixibat im vergleichbaren Anwendungsgebiet wurde eine deutlich geringere Anzahl von ca. 40 bis 110 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation angesetzt. Dies lässt sich mit einem differenzierteren Vorgehen zur Herleitung der Prävalenz in Abhängigkeit der genetischen Subtypen der PFIC in der aktuellen Nutzenbewertung begründen.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Literaturverzeichnis

1. Mirum. ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS: Livmarli 9,5 mg/ml Lösung zum Einnehmen [online]. 6.2024. [Aufgerufen am 11.11.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/024035/livmarli-9-5-mg-ml-loesung-zum-einnehmen>.
2. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report - Livmarli (maralixibat) Treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis EU/3/13/1216 [online]. 2024. [Aufgerufen am 11.11.2024]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/livmarli-orphan-maintenance-assessment-report-ii-03-g\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/livmarli-orphan-maintenance-assessment-report-ii-03-g_en.pdf).
3. European Medicines Agency (EMA) / CHMP. EPAR Maralixibat [online]. 2024. [Aufgerufen am 11.11.2024]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/livmarli-h-c-005857-ii-0003-g-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/livmarli-h-c-005857-ii-0003-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
4. Mirum. Datenanalysen der Gesamtpopulation von MARCH-PFIC für das Stellungnahmeverfahren G-BA. 2024.
5. Mirum. Appendix 1: Supplementary Tables, Listings, and Figures for Responses to Request for Supplemental Information (Day 90) – Clinical Aspects – Major Objections. 2023.
6. Mirum. Responses to Request for Supplemental Information (Day 90) – Clinical Aspects – Major Objections. 2023.
7. Efron B, Hastie T. Computer Age Statistical Inference - Algorithms, Evidence, and Data Science: Cambridge University Press; 2017.
8. Statistisches Bundesamt (Destatis). Statistischer Bericht - Sterbetafeln - 2021/2023 [online]. 2024. [Aufgerufen am 11.11.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Sterbefaelle-Lebenserwartung/Publikationen/Downloads-Sterbefaelle/statistischer-bericht-sterbetafeln-5126207237005.html>.

## **Anhang**

### **Anhang 1: *Ergänzte Ergebnistabellen der Nutzenbewertung***

Tabellen aus der Nutzenbewertung vom 01.11.2024 in unveränderter Nummerierung

Gelb unterlegte Felder bezeichnen Ergänzungen oder Korrekturen an der entsprechenden Tabelle aus der Nutzenbewertung.

Anhang 1.1 Endpunktdarstellung für die „Gesamtpopulation“ der RCT MRX-502 (MARCH-PFIC)

Tabelle 24: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie MARCH-PFIC

Studie MARCH-PFIC Darstellung der Ergebnisse	Maralixibat			Placebo			Maralibat vs. Placebo	Effekt
<b>Mortalität</b>								
<b>Todesfälle</b>	<b>N</b>	<b>Personen mit Ereignis, n (%)</b>		<b>N</b>	<b>Personen mit Ereignis, n (%)</b>		<b>RR [95%-KI]; p-Wert</b>	
PFIC-Population	33	0		31	0		-	↔
Gesamtpopulation	47	0		46	0		-	↔
<b>Morbidität</b>								
<b>ItchRO(Obs) – Responder <sup>1)</sup></b>	<b>N<sup>2)</sup></b>	<b>Personen mit Ereignis, n (%)</b>		<b>N</b>	<b>Personen mit Ereignis, n (%)</b>		<b>RR [95%-KI]; p-Wert<sup>3)</sup></b>	
PFIC-Population	33	21 (63,6)		31	8 (25,8)		2,47 [1,29; 4,72]; 0,002	↑
<b>Gesamtpopulation</b>	<b>47</b>	<b>27 (57,5)</b>		<b>46</b>	<b>10 (21,7)</b>		<b>2,64 [1,45; 4,82]; 0,0004</b>	<b>↑</b>
<b>Körperliche Entwicklung: Körpergröße (z-Score)</b>	<b>n/N</b>	<b>Baseline MW (SD)</b>	<b>Änderung Woche 18-26 zu Baseline LS-MW (SE)</b>	<b>n/N</b>	<b>Baseline MW (SD)</b>	<b>Änderung Woche 18-26 zu Baseline LS-MW (SE)</b>	<b>LS-MWD [95%-KI]; p-Wert</b>	
PFIC-Population	32/33	-2,08 (1,31)	0,08 (0,09)	28/31	-2,06 (1,48)	-0,13 (0,09)	0,21 [-0,04; 0,45]; 0,09	↔
<b>Gesamtpopulation</b>	<b>44/47</b>	<b>-2,01 (1,35)</b>	<b>0,18 (0,08)</b>	<b>42/46</b>	<b>-1,91 (1,32)</b>	<b>-0,02 (0,08)</b>	<b>0,19 [0,004; 0,39] 0,0454<sup>4)</sup></b>	<b>↑</b>
<b>Körperliche Entwicklung: Körpergewicht (z-Score)</b>	<b>n/N</b>	<b>Baseline MW (SD)</b>	<b>Änderung Woche 18-26 zu Baseline LS-MW (SE)</b>	<b>n/N</b>	<b>Baseline MW (SD)</b>	<b>Änderung Woche 18-26 zu Baseline LS-MW (SE)</b>	<b>LS-MWD [95%-KI]; p-Wert</b>	
PFIC-Population	32/33	-1,75 (1,31)	0,35 (0,07)	28/31	-1,28 (1,33)	0,12 (0,08)	0,23 [0,01; 0,44]; 0,04 <sup>4)</sup>	↑

Studie MARCH-PFIC Darstellung der Ergebnisse	Maralixibat			Placebo			Maralibat vs. Placebo	Effekt
Gesamtpopulation	44/47	-1,56 (1,38)	0,29 (0,07)	42/46	-1,22 (1,22)	0,03 (0,07)	0,26 [0,09; 0,44]; 0,0031 <sup>5)</sup>	↑
<b>Sicherheit<sup>5)6)</sup></b>								
<b>Schwere UE<sup>6)7)</sup></b>	<b>N</b>	<b>Personen mit Ereignis, n (%)</b>		<b>N</b>	<b>Personen mit Ereignis, n (%)</b>		<b>RR [95%-KI]; p-Wert<sup>7)8)</sup></b>	
PFIC-Population	33	1 (3,0)		31	1 (3,2)		0,94 [0,06; 14,38]; 0,96	↔
Gesamtpopulation	47	3 (6,4)		46	3 (6,5)		0,98 [0,21; 4,60]; 0,9784	↔
<b>SUE<sup>6)7)</sup></b>	<b>N</b>	<b>Personen mit Ereignis, n (%)</b>		<b>N</b>	<b>Personen mit Ereignis, n (%)</b>		<b>RR [95%-KI]; p-Wert<sup>7)8)</sup></b>	
PFIC-Population	33	3 (9,1)		31	3 (9,7)		0,94 [0,20; 4,31]; 0,96	↔
Gesamtpopulation	47	5 (10,6)		46	3 (6,5)		1,63 [0,41; 6,43]; 0,4814	↔
<b>UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte<sup>6)7)</sup></b>	<b>N</b>	<b>Personen mit Ereignis, n (%)</b>		<b>N</b>	<b>Personen mit Ereignis, n (%)</b>		<b>RR [95%-KI]; p-Wert<sup>7)8)</sup></b>	
PFIC-Population	33	0		31	0		0,94 [0,02; 46,04]; n.b.	↔
Gesamtpopulation	47	1 (2,1)		46	0		2,94 [0,12; 70,30]; 0,3225	↔
<p><sup>1)</sup> Verbesserung ≥ 1 Punkt im Vergleich zu Baseline oder Schweregrad-Score ≤1 innerhalb der Wochen 15-26; es werden nur morgendliche Werte berücksichtigt.</p> <p><sup>2)</sup> Rücklaufquote unklar. Aus allgemeinen Angaben zum ItchRO-Tagebuch lässt sich eine ausreichende Datenvollständigkeit für den ItchRO(Obs) im gesamten Erhebungszeitraum ableiten. Ergebnisse zu den Rücklaufquoten sind in den neuen Tabellen 5 und 6 dargestellt.</p> <p><sup>3)</sup> P-Wert berechnet mittels Barnard's exaktem Test.</p> <p><sup>4)</sup> Hedges g nicht größer als die Relevanzschwelle 0,2.</p> <p><sup>5)</sup> Für die Gesamtpopulation beträgt die SMD nach Hedges g 0,63 [0,21; 1,05] und liegt damit über der Relevanzschwelle.</p> <p><sup>6)6)</sup> Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind in Kapitel 3.5 dargestellt.</p> <p><sup>6)7)</sup> Es wurden studieneigene Kriterien zur Schweregradeinteilung verwendet („mild“, „moderat“, „schwer“).</p> <p><sup>7)8)</sup> Unstratifizierter CMH-Test, post hoc berechnet.</p>								

Studie MARCH-PFIC Darstellung der Ergebnisse	Maralixibat	Placebo	Maralibat vs. Placebo	Effekt
<p><sup>*)</sup> Es wurden keine Effektschätzer (mit dazugehörigem p-Wert) anhand des Dossiers vorgelegt. Aufgrund der Anzahl an Ereignissen wird von keinem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ausgegangen.</p> <p>Abkürzungen: CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ItchRO(Obs): Itch Reported Outcome (Observer Version); k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Kleinste Quadrate; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; n. b.: nicht bewertbar; PFIC: Progressive familiäre intrahepatische Cholestase; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.</p>				

Tabelle 26: Veränderung der sBA zu Woche 18–26 gegenüber Baseline; Studie MARCH-PFIC, ITT-Population

Studie MARCH-PFIC sBA (µmol/l)	PFIC-Population		Gesamtpopulation	
	MRX N = 33	PBO N = 31	MRX N = 47	PBO N = 46
Baseline				
n (%)	31 (93,9)	31 (100)	45 (95,7)	46 (100)
MW (SD)	254,33 (139,52)	272,30 (147,40)	262,61 (150,72)	243,31 (152,94)
Veränderung zu Woche 18–26 <sup>1)</sup>				
n (%)	29 (87,9)	28 (90,3)	42 (89,4)	42 (91,3)
LS-MW (SE)	-157,49 (21,36)	2,91 (22,63)	-123,45 (22,14)	4,72 (20,91)
LS-MWD [95%-KI] <sup>1)</sup>	-160,40 [-220,84; -99,97]		-128,16 [-175,33; -80,99]	
p-Wert	< 0,0001		< 0,0001	
SMD [95%-KI] <sup>2)</sup>	-1,33 [-1,88; -0,78]		-1,12 [-1,57; -0,68]	

<sup>1)</sup> 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“.

<sup>2)</sup> SMD nach Hedges' g.

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Kleinste Quadrate; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MRX: Maralixibat; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; PBO: Placebo; PFIC: Progressive familiäre intrahepatische Cholestase; sBA: Serum-Gallensäure; SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz.

Tabelle 27: Responderanalysen zur Verbesserung (Reduktion) der sBA; Studie MARCH-PFIC, ITT-Population

Studie MARCH-PFIC sBA	PFIC-Population			Gesamtpopulation		
	MRX N = 33	PBO N = 31	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>1)</sup>	MRX N = 47	PBO N = 46	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>1)</sup>
sBA-Responder, n (%) <sup>2)</sup>	15 (45,5)	2 (6,4)	7,05 [1,75; 28,33]; 0,0004	18 (38,3)	3 (6,5)	5,87 [1,85; 18,60]; 0,0002

<sup>1)</sup> P-Wert berechnet mittels Barnard's exaktem Test.

<sup>2)</sup> Responder waren definiert als Personen mit einem mittleren sBA-Level < 102 µmol/l (nur, wenn sBA-Level zu Baseline ≥ 102 µmol/l war) oder mind. 75 % mittlere relative Reduktion von Baseline. Eine Person galt als Non-Responder, wenn der Baseline-sBA-Wert fehlte oder die sBA-Werte zu allen Zeitpunkten (Woche 18, 22 und 26) fehlten.

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MRX: Maralixibat; PBO: Placebo; PFIC: Progressive familiäre intrahepatische Cholestase; RR: Relatives Risiko; sBA: Serum-Gallensäure.

**Anhang 1.2** Ergänzte Evidenzbasis: Interim-Datenschnitt der Studie MRX-801 (RISE) vom 28.06.2023

Die Daten der im European Public Assessment Report (EPAR) enthaltenen Ergebnisse eines weiteren Interim-Datenschnitts der Studie RISE vom 28.06.2023 werden im Folgenden dargestellt. Im Gegensatz zu der im Dossier dargestellten Interim-Analyse vom 23.06.2022, für die ein Interim-CSR existiert, gibt es für den Datenschnitt vom 28.06.2023 keinen CSR. Eine finale Analyse der Studie existiert weiterhin nicht, die folgende Darstellung beruht auf den im Rahmen der EMA-Fragen eingereichten Datenanalysen.[5, 6] Zur leichteren Vergleichbarkeit wurden die entsprechenden Tabellen der Nutzenbewertung des G-BA vom 01.11.2024 mit dem Datenschnitt der Studie RISE vom 28.06.2023 aktualisiert, in unveränderter Nummerierung. **Gelb unterlegte Felder bezeichnen Änderungen bzw. neue Daten.**

Tabelle 13: Allgemeine Angaben; Studie RISE (Interim-Datenschnitt: 28.06.2023)

Studie RISE Allgemeine Angaben	MRX
ITT-Population <sup>1)</sup> , n (%)	10 (100)
Sicherheitspopulation <sup>1)</sup> , n (%)	10 (100)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	1 (10)
Studienphase, n (%)	
Kernstudie <sup>2)</sup>	10 (100)
Langfristige Behandlungsphase <sup>3)</sup>	9 (90)
Abgeschlossene Behandlung	0
Mittlere Behandlungsdauer, Tage (SD) <sup>4)</sup>	281,9 (158,24)
Mediane Behandlungsdauer, Tage (min; max)	257,5 (24; 532)
Mediane Beobachtungsdauer, Tage (SD)	310,0 (165,04)k. A.
Mediane Beobachtungsdauer, Tage (min; max)	257,5 (72; 532)
Durchschnittliche Dosis (ug/kg/Tag) (SD)	1001 (275,2)
min; max	450; 1179

<sup>1)</sup> Definition siehe Kapitel 2.4.

<sup>2)</sup> Bestehend aus der Dosisescalation (Woche 1–6) und der stabilen Phase (Woche 6–13).

<sup>3)</sup> Ab Woche 13.

<sup>4)</sup> Behandlungsdauer = Datum der letzten Dosis des Studienmedikaments - Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments + 1 Tag.

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; MRX: Maralixibat; PFIC: Progressive familiäre intrahepatische Cholestase; SD: Standardabweichung.

Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studien MARCH-PFIC und RISE

Charakterisierung der Studienpopulationen	Studie MARCH-PFIC				Studie RISE
	PFIC-Population		Gesamtpopulation		MRX N = 10
	MRX N = 33	PBO N = 31	MRX N = 47	PBO N = 46	
<i>Alter (Jahre)</i>					
MW (SD)	4,9 (4,10)	4,4 (3,61)	4,8 (4,15)	4,7 (3,57)	6,6 (3,89) <sup>1)</sup>
Median (min; max)	3,0 (1; 15)	3,0 (1; 13)	3,0 (1; 17)	3,5 (1; 14)	6,0 (1; 11) <sup>1)</sup>
<i>Altersgruppe, n (%)</i>					
≤ 1 Jahr	0	0	0	0	10 (100)
≥ 1 bis < 6 Jahre	22 (66,7)	19 (61,3)	32 (68,1)	29 (63,0)	0
≥ 6 bis < 13 Jahre	8 (24,2)	11 (35,5)	11 (23,4)	15 (32,6)	0
≥ 13 bis ≤ 18 Jahre	3 (9,1)	1 (3,2)	4 (8,5)	2 (4,4)	0
<i>Geschlecht, n (%)</i>					
männlich	17 (51,5)	13 (41,9)	20 (42,6)	22 (47,8)	7 (70,0)
weiblich	16 (48,5)	18 (58,1)	27 (57,4)	24 (52,2)	3 (30,0)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i>					
amerikanisch oder Alaska-Ureinwohner	3 (9,1)	4 (12,9)	3 (6,4)	4 (8,7)	0
asiatisch	3 (9,1)	0	3 (6,4)	0	0
afroamerikanisch	1 (3,0)	2 (6,5)	1 (2,1)	2 (4,4)	0
kaukasisch/weiß	24 (72,7)	19 (61,3)	36 (76,6)	34 (73,9)	6 (60,0)
mehr als eine Herkunft berichtet	2 (6,1)	4 (12,9)	3 (6,4)	4 (8,7)	0
nicht berichtet	0	2 (6,5)	1 (2,1)	2 (4,4)	4 (40,0)
<i>Ethnie, n (%)</i>					
hispanisch oder lateinamerikanisch	16 (48,5)	13 (41,9)	18 (38,3)	17 (37,0)	0
nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	17 (51,5)	16 (51,6)	28 (59,6)	27 (58,7)	9 (90,0)
nicht berichtet	0	2 (6,5)	1 (2,1)	2 (4,4)	1 (10,0)
<i>Region, n (%)</i>					
Asien	2 (6,1)	0	2 (4,3)	0	k. A.
Europa	7 (21,2)	7 (22,6)	14 (29,8)	10 (21,7)	k. A.
Mittlerer Osten	5 (15,2)	5 (16,1)	7 (14,9)	9 (19,6)	k. A.
Nordamerika	9 (27,3)	12 (38,7)	13 (27,7)	19 (41,3)	k. A.
Süd- und Mittelamerika	10 (30,3)	7 (22,6)	11 (23,4)	8 (17,4)	k. A.

Charakterisierung der Studienpopulationen	Studie MARCH-PFIC				Studie RISE
	PFIC-Population		Gesamtpopulation		MRX N = 10
	MRX N = 33	PBO N = 31	MRX N = 47	PBO N = 46	
<i>Körpergröße (z-score)</i>					
MW (SD)	-2,08 (1,29)	-2,06 (1,48)	-2,01 (1,33)	-1,91 (1,32)	-1,55 (1,13)
Median (min; max)	-1,96 (-4,92; 0,67)	1,48 (-4,54; 0,88)	-1,96 (-4,92; 0,67)	-1,97 (-4,54; 0,88)	-1,12 (-3,44; -0,36)
<i>Körpergewicht (z-score)</i>					
MW (SD)	-1,75 (1,29)	-1,28 (1,33)	-1,56 (1,36)	-1,22 (1,22)	-1,49 (0,95)
Median (min; max)	-1,46 (-5,08; 1,01)	-1,09 (-3,88; 1,46)	-1,4 (-5,08; 1,08)	-1,14 (-3,88; 1,46)	-1,41 (-3,77; -0,36)
<i>BMI (z-score)</i>					k. A.
MW (SD)	-0,45 (1,09)	0,14 (1,13)	-0,26 (1,11)	0,07 (1,16)	k. A.
Median (min; max)	-0,53 (-3,55; 1,87)	0,11 (-2,64; 2,34)	-0,47 (-3,55; 2,14)	0,12 (-2,64; 2,34)	k. A.
<i>Ausgewählte Begleittherapie zu Baseline, n (%)<sup>2)</sup></i>					
UDCA	27 (81,8)	30 (96,8)	39 (83,0)	39 (84,8)	9 (90)
Rifampicin	15 (54,5)	15 (48,4)	26 (55,3)	23 (50,0)	6 (60)
<i>Zeit ab Diagnose bis Randomisierung (Monate)</i>					
Median (min; max)	28,0 (2; 136)	12,0 (1; 109)	28,0 (1; 136)	29,0 (1; 110)	k. A.
<i>PFIC-Typ (Genotyp), n (%)<sup>3)</sup></i>					
PFIC2 (ABCB11)	14 (42,4)	17 (54,8)	23 (48,9)	22 (47,8)	7 (70,0)
nt-PFIC2 <sup>4)</sup>	14 (42,4)	17 (54,8)	18 (38,3)	18 (39,1)	0
BSEP1	2 (6,1)	6 (19,4)	4 (8,5)	6 (13,0)	0
BSEP2	12 (36,4)	11 (35,5)	14 (29,8)	12 (26,1)	0
t-PFIC2 (BSEP3)	0	0	5 (10,6)	4 (8,7)	0
PFIC1 (ATP8B1) <sup>5)</sup>	7 (21,2)	6 (19,4)	9 (19,1)	8 (17,4)	2 (20,0)
PFIC3 (ABCB4)	4 (12,1)	5 (16,1)	4 (8,5)	5 (10,9)	0
PFIC4 (TJP2) <sup>6)</sup>	6 (18,2)	1 (3,2)	6 (12,8)	2 (4,4)	1 (10,0)
PFIC6 (MYO5B)	2 (6,1)	2 (6,5)	2 (4,3)	2 (4,4)	0
Heterozygote Variante	0	0	0	2 (4,4)	0
Keine Variante gefunden	0	0	3 (6,4)	5 (10,9)	0
<i>Detektierte Lebermasse zu Baseline, n (%)</i>					
Ja	1 (3,0)	0	1 (2,1)	0	k. A.
Nein	32 (97,0)	31 (100)	46 (97,9)	46 (100)	k. A.

Charakterisierung der Studienpopulationen	Studie MARCH-PFIC				Studie RISE
	PFIC-Population		Gesamtpopulation		MRX N = 10
	MRX N = 33	PBO N = 31	MRX N = 47	PBO N = 46	
<i>Score „Klinische Kratzskala“</i>					
n (%)	33 (100)	31 (100)	47 (100)	46 (100)	10 (100)
MW (SD)	2,8 (0,74)	2,6 (0,99)	2,7 (0,85)	2,7 (0,95)	1,6 (1,21)
Median (min; max)	3,0 (1; 4)	3,0 (1; 4)	3,0 (0; 4)	3,0 (1; 4)	2,0 (0; 3)
<i>Morgendlicher ItchRO(Obs), 4-wöchentlicher mittlerer Schweregrad-Score<sup>7)</sup></i>					
n (%)	33 (100)	31 (100)	47 (100)	46 (100)	6 (60)
MW (SD)	2,85 (0,88)	2,73 (0,88)	2,85 (0,83)	2,93 (0,84)	0,98 (1,01)
Median (min; max)	2,93 (1,00; 4,00)	2,57 (1,67; 4,00)	2,93 (1,00; 4,00)	2,96 (1,67; 4,00)	0,67 (0,00; 2,29)
<i>Morgendlicher ItchRO(Pt), 4-wöchentlicher mittlerer Schweregrad-Score</i>					
n (%)	5 (15,2)	4 (12,9)	7 (14,9)	6 (13,0)	k.A.: altersbedingt unmöglich
MW (SD)	3,16 (1,06)	1,52 (0,25)	3,04 (0,99)	2,09 (1,03)	
Median (min; max)	3,49 (1,32; 4,00)	1,63 (1,14; 1,67)	3,49 (1,32; 4,00)	1,66 (1,14; 4,00)	
<i>Gesamt-sBA (μmol/l)<sup>8)</sup></i>					
n (%)	31 (93,9)	31 (100)	45 (95,7)	46 (100)	9 (90)
MW (SD)	254,33 (139,52)	272,3 (147,40)	262,62 (150,72)	243,31 (152,94)	228,32 (107,53)
Median (min; max)	246,03 (4,25; 503,53)	262,09 (2,10; 549,20)	254,88 (4,25; 536,39)	226,46 (2,10; 549,20)	234,88 (60,9; 391,7)
<i>Gesamtbilirubin (mg/d)</i>					
n (%)	33 (100)	31 (100)	47 (100)	46 (100)	10 (100)
MW (SD)	4,12 (3,80)	4,04 (4,46)	4,1 (3,74)	3,8 (4,64)	41,02 (23,65) <sup>9)</sup>
Median (min; max)	2,8 (0,30; 14,65)	2,55 (0,25; 17,00)	2,8 (0,30; 14,65)	2,38 (0,25; 21,40)	33,63 (12,9; 79,3) <sup>6)</sup>
<i>Direktes Bilirubin (mg/d)</i>					
n (%)	33 (100)	31 (100)	47 (100)	46 (100)	10 (100)
MW (SD)	2,98 (2,82)	2,93 (3,35)	2,99 (2,80)	2,77 (3,52)	30,96 (18,65) <sup>6)</sup>
Median (min; max)	2,05 (0,15; 10,35)	1,85 (0,10; 12,65)	2,05 (0,15; 10,35)	1,70 (0,10; 16,40)	25,34 (8,7; 64,8) <sup>6)</sup>

- 1) Alter in Monaten.
- 2) Behandlungen, die vor der ersten Dosis des Studienmedikaments begonnen wurden, gelten als vorherige Behandlungen, unabhängig davon, ob sie vor der ersten Dosis des Studienmedikaments beendet wurden oder nicht. Jede Behandlung, die nach der ersten Dosis des Studienmedikaments fortgesetzt oder begonnen wird, wird als Begleitbehandlung betrachtet. Wenn eine Behandlung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments beginnt und nach der ersten Dosis des Studienmedikaments fortgesetzt wird, gilt das Medikament sowohl als vorherige als auch als begleitende Behandlung.
- 3) Mutationsstatus u. a. berücksichtigt als Stratifizierungsfaktor (siehe Tabelle 2).
- 4) Jeweils 1 Person aus den Behandlungsgruppen der Gesamtpopulation hatte fluktuierende sBA-Werte und 3 weitere Personen aus der Maralixibat-Gruppe wurden bereits einer Operation unterzogen.
- 5) Jeweils 2 Person aus den Behandlungsgruppen der Gesamtpopulation wurden bereits einer Operation unterzogen.
- 6) Eine Person der Placebo-Gruppe wurde bereits einer Operation unterzogen.
- 7) Zentrales Kriterium für Einschluss in die Studie: Mittlerer morgendlicher ItchRO(Obs)-Score  $\geq 1,5$  für 4 aufeinanderfolgende Wochen in der Screeningphase bis zu Baseline.
- 8) Diagnostisches Kriterium einer Cholestase und Einschlusskriterium: Gesamt-sBA  $\geq 3 \times$  ULN.
- 9) Einheit:  $\mu\text{mol/l}$ .

Abkürzungen: BSEP: Gallensalz-Exportpumpe; ItchRO(Obs): Itch Reported Outcome (Observer Version); ItchRO(Pt): Itch Reported Outcome (Patient Version); k. A.: keine Angabe; MRX: Maralixibat; MW: Mittelwert; nt-PFIC: non-truncated PFIC; PBO: Placebo; PFIC: Progressive familiäre intrahepatische Cholestase; sBA: Serum-Gallensäure; SD: Standardabweichung; t-PFIC: truncated PFIC; UDCA: Ursodeoxycholsäure; ULN: Upper Limit of Normal.

## Mortalität

In der Studie RISE zum Interim-Datenschnitt vom 28.06.2023 sind keine Todesfälle aufgetreten.

## Pruritus mittels ItchRO

In der Studie RISE wurde der ItchRO(Obs) als explorativer Endpunkt definiert. Für den Datenschnitt 28.06.2023 wurden die folgenden Werte erhoben. (siehe S. 59 in [6])

Die Interpretation der Pruritus-Ergebnisse wird durch die Schwierigkeiten bei der Bewertung des Pruritus in dieser sehr jungen Population eingeschränkt, in der sich der Pruritus zusammen mit den motorischen Fähigkeiten des Kindes neu entwickelt.

**Neue Tabelle 1: Veränderung des Scores der „ItchRO(Obs)“ im Vergleich zu Baseline; Studie RISE, Sicherheitspopulation**

Studie RISE ItchRO(Obs)	MRX N = 10	
	Beobachteter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
<i>Baseline</i>		
Rücklauf, n (%)	6 (60)	-
MW (SD)	0,98 (1,01)	
Median (min; max)	0,67 (0; 2,29)	
<i>Woche 6</i>		
Rücklauf, n (%)	5 (50)	5 (50)
MW (SD)	0,23 (0,37)	-0,50 (0,98)
Median (min; max)	0,0 (0; 0,86)	-0,33 (-1,86; 0,71)
<i>Woche 13</i>		
Rücklauf, n (%)	6 (60)	5 (50)
MW (SD)	1,33 (1,26)	0,02 (1,71)
Median (min; max)	1,29 (0; 3)	-0,19 (-1,57; 2,86)

## Klinische Kratzskala (ergänzend dargestellt)

Tabelle 17: Veränderung des Scores der „Klinischen Kratzskala“ im Vergleich zu Baseline; Studie RISE, Sicherheitspopulation

Studie RISE Klinische Kratzskala <sup>1)</sup>	MRX N = 10	
	Beobachteter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
<i>Baseline</i> <sup>2)</sup>		
Rücklauf, n (%)	10 (100)	-
MW (SD)	1,55 (1,21)	
Median (min; max)	2,0 (0; 3)	
<i>Woche 6</i>		
Rücklauf, n (%)	10 (100)	10 (100)
MW (SD)	1,4 (1,35)	-0,15 (1,53)
Median (min; max)	1,5 (0; 3)	0,0 (-2,5; 3,0)
<i>Woche 13</i>		
Rücklauf, n (%)	10 (100)	10 (100)
MW (SD)	1,7 (1,57)	0,15 (1,42)
Median (min; max)	2,0 (0; 4)	0,0 (-2,5; 3)

<sup>1)</sup> Werte von 0 bis 4; höhere Werte entsprechen einer höheren Belastung.

<sup>2)</sup> 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.

Abkürzungen: MRX: Maralixibat; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

## Körperliche Entwicklung

In der Studie RISE wurde die Körperliche Entwicklung anhand Körpergröße (z-Score) und Körpergewicht (z-Score) als explorativer Endpunkt untersucht. Für den Datenschnitt 23.06.2023 wurden die folgenden Werte erhoben.(siehe S. 218ff in [5])

**Neue Tabelle 2: Körperliche Entwicklung anhand Körpergröße (z-Score) im Vergleich zu Baseline; Studie RISE, Sicherheitspopulation**

Studie RISE Körperliche Entwicklung: Körpergröße (z-Score)	MRX N = 10	
	Beobachteter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
<i>Baseline</i>		
Rücklauf, n (%)	10 (100)	-
MW (SD)	-1,55 (1,13)	-
Median (min; max)	-1,12 (-3,44; -0,36)	-
<i>Woche 6</i>		
Rücklauf, n (%)	10 (100)	10 (100)
MW (SD)	-1,62 (1,29)	-0,07 (0,45)
Median (min; max)	-1,11 (-3,96; -0,22)	-0,12 (-0,65; 0,72)
<i>Woche 13</i>		
Rücklauf, n (%)	9 (90)	9 (90)
MW (SD)	-1,64 (1,31)	-0,06 (0,60)
Median (min; max)	-0,97 (-4,06; -0,23)	0,07 (-0,73; 1,21)

**Neue Tabelle 3: Körperliche Entwicklung anhand Körpergewicht (z-Score) im Vergleich zu Baseline; Studie RISE, Sicherheitspopulation**

Studie RISE Körperliche Entwicklung: Körpergröße (z-Score)	MRX N = 10	
	Beobachteter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
<i>Baseline</i>		
Rücklauf, n (%)	10 (100)	-
MW (SD)	-1,49 (0,95)	-
Median (min; max)	-1,41 (-3,77; -0,36)	-
<i>Woche 6</i>		
Rücklauf, n (%)	10 (100)	10 (100)
MW (SD)	-1,30 (1,20)	0,19 (0,48)
Median (min; max)	-1,24 (-3,92; 0,00)	0,22 (-0,75; 0,97)
<i>Woche 13</i>		
Rücklauf, n (%)	9 (90)	9 (90)
MW (SD)	-1,11 (1,10)	0,37 (0,37)
Median (min; max)	-1,07 (-3,78; -0,05)	0,19 (-0,02; 0,93)

In der LTE setzt sich die positive körperliche Entwicklung im Endpunkt Körpergewicht (z-Score) fort. (S. 218ff in [5])

## Sicherheit

In der Studie RISE hatten alle Patienten mindestens ein UE. Drei Kinder zeigten ein SUE, von denen keines auf die Studienmedikation zurückzuführen war. Ein Kind brach die Studie aufgrund von UE ab.

*Tabelle 20: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der Behandlungsphase; Studie RISE, Sicherheitspopulation*

Studie RISE Zusammenfassung der UE Personen mit mind. einem ...	MRX N = 10 n (%)
UE (ergänzend dargestellt)	10 (100)
UE CTCAE-Grad $\geq 3$ <sup>1)</sup>	1 (10)
SUE	3 (30,0)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	1 (10)

<sup>1)</sup> Die Beurteilung des Schweregrads in der Studie RISE erfolgte laut Studienprotokoll und SAP anhand CTCAE-Version 5.0. laut Dossier anhand Version 4.0.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MRX: Maralixibat; SAP: Statistischer Analyseplan; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 22: UE mit Inzidenz  $\geq 10\%$  und aufgetreten bei mind. 2 Personen; Studie RISE, Sicherheitspopulation<sup>1)</sup>

Studie RISE UE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	MRX N = 10 n (%)
<b>Blut und Störungen des lymphatischen Systems</b>	<b>2 (20,0)</b>
<b>Endokrine Störungen</b>	<b>1 (10,0)</b>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>6 (60,0)</b>
Diarrhoe	3 (30,0)
Erbrechen	5 (50,0)
Abdominalschmerz	1 (10,0)
Zahnen	1 (10,0)
Abdominaler Diskomfort	1 (10,0)
Abdominale Distension	1 (10,0)
Häufiger Stuhlgang	1 (10,0)
Regurgitation	1 (10,0)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Veränderungen am Verabreichungsort</b>	<b>3 (30,0)</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>9 (90,0)</b>
<b>Verletzungen, Vergiftungen und verfahrensbedingte Komplikationen</b>	<b>2 (20,0)</b>
<b>Laborwertveränderungen</b>	<b>4 (40,0)</b>
<b>Stoffwechsel und Ernährungsstörungen</b>	<b>1 (10,0)</b>
<b>Muskuloskeletale und Bindegewebsstörungen</b>	<b>2 (20,0)</b>
<b>Nervensystem</b>	<b>2 (20,0)</b>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums</b>	<b>6 (60,0)</b>
<b>Haut und Subkutangewebe</b>	<b>1 (10,0)</b>

<sup>1)</sup> Anteil Personen mit mind. einem UE je SOC und PT (Personen wurden nur einmal gezählt pro SOC und PT).

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MRX: Maralixibat; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis.

## Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der Studie RISE ereigneten sich drei SUE (30 %), von denen alle als nicht mit dem Studienmedikament zusammenhängend angesehen wurden. Es gab ein treatment-emergent UE mit erhöhter ALT, die zum Abbruch der Studie führte.

Tabelle 25: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie RISE

Studie RISE Darstellung der Ergebnisse	Maralixibat N = 10	
	N <sup>1)</sup>	Personen mit Ereignis, n (%)
<b>Mortalität</b>		
Todesfälle	10	0
<b>Sicherheit</b>	N <sup>1)</sup>	Personen mit Ereignis, n (%)
Schwere UE <sup>2)</sup>	10	1 (10)
SUE	10	3 (30,0)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	10	1 (10)

<sup>1)</sup> Die Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen herangezogen wurden.

<sup>2)</sup> CTCAE-Version 5.0.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Für die Studie RISE erfolgte für die sBA-Werte eine rein deskriptive Auswertung. Zum Interim-Datenschnitt liegen ausschließlich Ergebnisse für die Kernstudie vor. Zu Woche 13 (Ende der Kernstudie) zeigt sich deskriptiv eine Reduktion gegenüber Baseline. Responderanalysen waren für sBA in der Studie RISE nicht vorgesehen.

Tabelle 28: Veränderung der sBA zu Woche 13 gegenüber Baseline; Studie RISE, Sicherheitspopulation

Studie RISE sBA (ergänzend dargestellt)	MRX N = 10	
	Beobachteter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
<i>Baseline</i>		
n (%)	9 (90)	-
MW (SD)	228,32 (107,52)	-
Median (min; max)	234,88 (60,91; 391,65)	-
<i>Woche 13</i>		
n (%)	8 (80)	8 (80)
MW (SD)	130,34 (88,20)	-107,97 (146,77)
Median (min; max)	167,00 (5,59; 214,90)	-72,34 (-332,11; 81,74)

Abkürzungen: MRX: Maralixibat; MW: Mittelwert; sBA: Serum-Gallensäure; SD: Standardabweichung.

### Anhang 1.3 Altersverteilung der Patientenpopulationen in MRX-502 (MARCH-PFIC)

Neue Tabelle 4: Altersverteilung in den Populationen pro Behandlungsarm

Altersgruppe	PFIC-Population		Gesamtpopulation	
	MRX N=33	PBO N=31	MRX N=47	PBO N=46
≤2 Jahre	11 (33,3)	13 (41,9)	16 (34,0)	15 (32,6)
>2 - ≤4 Jahre	11 (33,3)	6 (19,4)	16 (34,0)	12 (26,1)
>4 - ≤6 Jahre	2 (6,1)	4 (12,9)	3 (6,4)	7 (15,2)
>6 - ≤9 Jahre	3 (9,1)	4 (12,9)	4 (8,5)	6 (13,0)
>9 - ≤18 Jahre	6 (18,2)	4 (12,9)	8 (17,0)	6 (13,0)
MRX: Maralixibat; PBO: Placebo				

## Anhang 1.4 Ergänzte Sicherheitsanalysen in MRX-502 (MARCH-PFIC)

Tabelle 19: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der verblindeten Behandlungsphase; Studie MARCH-PFIC, Sicherheitspopulation

Zusammenfassung der UE <i>Personen mit mind. einem ...</i>	PFIC-Population			Gesamtpopulation		
	MRX N = 33 <i>n (%)</i>	PBO N = 31 <i>n (%)</i>	RR [95%-KI]; p-Wert	MRX N = 47 <i>n (%)</i>	PBO N = 46 <i>n (%)</i>	RR [95%-KI]; p-Wert
UE (ergänzend dargestellt)	33 (100)	30 (96,8)	1,03 [0,95; 1,13]; 0,302	47 (100)	43 (93,5)	1,07 [0,98; 1,17] 0,0767
Schwere UE <sup>1)</sup>	1 (3,0)	1 (3,2)	0,94 [0,06; 14,38]; 0,964	3 (6,4)	3 (6,5)	0,98 [0,21; 4,60] 0,9784
SUE	3 (9,1)	3 (9,7)	0,94 [0,20; 4,31]; 0,936	5 (10,6)	3 (6,5)	1,63 [0,41; 6,43] 0,4814
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0	0	0,94 [0,02; 46,04]; n. b.	1 (2,1)	0	2,94 [0,12; 70,30] 0,3225
<p><sup>1)</sup> In den Studienunterlagen war eine Schweregradeinteilung anhand der Kategorien „mild“, „moderat“ und „schwer“ vorgesehen. Laut Dossier erfolgte jedoch die Einteilung in Schweregrade gemäß CTCAE-Version 4.0. Nähere Angaben zu einer post hoc erfolgten Schweregradeinteilung nach CTCAE liegen nicht vor.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MRX: Maralixibat; n. b.: nicht bewertbar; PBO: Placebo; PFIC: Progressive familiäre intrahepatische Cholestase; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.</p>						

Tabelle 21: UE mit Inzidenz ≥ 10%; Studie MARCH-PFIC, Sicherheitspopulation<sup>1)</sup>

Studie MARCH-PFIC UE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	PFIC-Population			Gesamtpopulation		
	MRX N = 33 n (%)	PBO N = 31 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	MRX N = 47 n (%)	PBO N = 46 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>16 (48,5)</b>	<b>9 (29,0)</b>	<b>1,67</b> [0,87; 3,21]; <b>0,114</b>	<b>18 (38,3)</b>	<b>13 (28,3)</b>	<b>1,36</b> [0,75; 2,44] <b>0,3072</b>
Fieber	15 (45,5)	9 (29,0)	1,57 [0,80; 3,05]; 0,178	17 (36,2)	13 (28,3)	1,28 [0,70; 2,32] 0,4171
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>11 (33,3)</b>	<b>6 (19,4)</b>	<b>1,72</b> [0,72; 4,09]; <b>0,209</b>	<b>15 (31,9)</b>	<b>10 (21,7)</b>	<b>1,47</b> [0,74; 2,92] <b>0,2710</b>
Rhinorrhoe	7 (21,2)	4 (12,9)	1,64 [0,53; 5,07]; 0,3823	8 (17,0)	5 (10,9)	1,57 [0,55; 4,43] 0,3949
Husten	5 (15,2)	3 (9,7)	1,57 [0,41; 6,01]; 0,512	7 (14,9)	5 (10,9)	1,37 [0,47; 4,01] 0,5649
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	<b>8 (24,2)</b>	<b>9 (29,0)</b>	<b>0,84</b> [0,37; 1,89]; <b>0,667</b>	<b>10 (21,3)</b>	<b>12 (26,1)</b>	<b>0,82</b> [0,39; 1,70] <b>0,5873</b>
Pruritus	4 (12,1)	5 (16,1)	0,75 [0,22; 2,55]; 0,647	5 (10,6)	8 (17,4)	0,61 [0,22; 1,73] 0,3504
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>25 (75,8)</b>	<b>12 (38,7)</b>	<b>1,96</b> [1,21; 3,17]; <b>0,003</b>	<b>35 (74,5)</b>	<b>17 (37,0)</b>	<b>2,02</b> [1,33; 3,05] <b>0,0003</b>
Abdominalschmerz	8 (24,2)	2 (6,5)	3,76 [0,86; 16,34]; 0,052	10 (21,3)	3 (6,52)	3,26 [0,96; 11,10] 0,0413
Diarrhö	19 (57,6)	5 (16,1)	3,57 [1,52; 8,39]; 0,001	27 (57,4)	9 (19,6)	2,94 [1,56; 5,54] 0,0002
Erbrechen	3 (9,09)	5 (16,1)	0,56 [0,15; 2,16]; 0,399	3 (6,4)	5 (10,9)	0,59 [0,15; 2,32] 0,4429
Obstipation	4 (12,1)	2 (6,5)	1,88 [0,37; 9,54]; 0,440	4 (8,5)	2 (4,3)	1,96 [0,38; 10,17] 0,4165
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>18 (54,5)</b>	<b>17 (54,8)</b>	<b>0,99</b> [0,64; 1,55]; <b>0,981</b>	<b>26 (55,3)</b>	<b>25 (54,3)</b>	<b>1,02</b> [0,70; 1,47] <b>0,9254</b>
Grippe	6 (18,2)	1 (3,2)	5,64 [0,72; 44,20]; 0,057	6 (12,8)	2 (4,3)	2,94 [0,62; 13,80] 0,1499
Nasopharyngitis	4 (12,1)	1 (3,2)	3,76 [0,44; 31,80]; 0,189	5 (10,6)	2 (4,3)	2,45 [0,50; 11,98] 0,2529
Infektion obere Atemwege	-	-	-	3 (6,4)	6 (13,0)	0,49 [0,13; 1,84] 0,2800
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	<b>1 (3,0)</b>	<b>7 (22,6)</b>	<b>0,13</b> [0,02; 1,03]; <b>0,019</b>	<b>2 (4,3)</b>	<b>10 (21,7)</b>	<b>0,20</b> [0,05; 0,85] <b>0,0124</b>
Hyperbilirubinämie	-	-	-	0	5 (10,9)	0,09 [0,01; 1,57] 0,0208

<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>7 (21,2)</b>	<b>8 (25,8)</b>	<b>0,82</b> [0,34; 2,00]; 0,667	<b>11 (23,4)</b>	<b>11 (23,9)</b>	<b>0,98</b> [0,47; 2,03] 0,9542
<b>Untersuchungen</b>	<b>18 (54,5)</b>	<b>14 (45,2)</b>	<b>1,21</b> [0,73; 1,99]; 0,457	<b>24 (51,1)</b>	<b>18 (39,1)</b>	<b>1,30</b> [0,83; 2,06] 0,2502
Alanin-Aminotransferase erhöht	4 (12,1)	3 (9,7)	1,25 [0,30; 5,15]; 0,756	6 (12,8)	3 (6,5)	1,96 [0,52; 7,36] 0,3111
Bilirubin im Blut erhöht	5 (15,2)	4 (12,9)	1,17 [0,35; 3,98]; 0,798	7 (14,9)	4 (8,7)	1,71 [0,54; 5,46] 0,3574
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>5 (15,2)</b>	<b>7 (22,6)</b>	<b>0,67</b> [0,24; 1,89]; 0,450	<b>6 (12,8)</b>	<b>8 (17,4)</b>	<b>0,73</b> [0,28; 1,95] 0,5351

<sup>1)</sup> Anteil Personen mit mind. einem UE je SOC und PT (Personen wurden nur einmal gezählt pro SOC und PT).

Abkürzungen: -: UE mit Inzidenz < 10 %; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MRX: Maralixibat; PBO: Placebo; PFIC: Progressive familiäre intrahepatische Cholestase; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 23: UE von besonderem Interesse, Studie MARCH-PFIC, Sicherheitspopulation

Studie MARCH-PFIC UE von besonderem Interesse <sup>1)</sup> Jeglicher Schweregrad	PFIC-Population			Gesamtpopulation		
	MRX N = 33 n (%)	PBO N = 31 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	MRX N = 47 n (%)	PBO N = 46 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
Diarrhö <sup>2)</sup>	20 (60,6)	5 (16,1)	3,76 [1,61; 8,78]; 0,0003	29 (61,7)	9 (19,6)	3,15 [1,68; 5,91] <0,0001
Mangel an fettlöslichen Vitaminen <sup>3)</sup>	7 (21,2)	10 (32,3)	0,66 [0,29; 1,51]; 0,321	12 (25,5)	15 (32,6)	0,78 [0,41; 1,49] 0,4547
Erhöhte Transaminasen <sup>4)</sup>	4 (12,1)	3 (9,7)	1,25 [0,30; 5,15]; 0,756	7 (14,9)	3 (6,5)	2,28 [0,63; 8,30] 0,1950
Erhöhtes Bilirubin <sup>5)</sup>	5 (15,2)	7 (22,6)	0,67 [0,24; 1,89]; 0,450	7 (14,9)	9 (19,6)	0,76 [0,31; 1,87] 0,5528

<sup>1)</sup> In den Studienunterlagen wird der Begriff „Ereignis von klinischem Interesse“ definiert, im Dossier dagegen als „UE von besonderem Interesse“ bezeichnet.

<sup>2)</sup> Umfasst UE der PT und LLT „Diarrhö“, „Intermittierende Diarrhö“, „Erhöhte Stuhlentleerung“ und „Gastroenteritis“.

<sup>3)</sup> Umfasst viele im Anhang des SAP gelistete, SOC-übergreifende PT.

<sup>4)</sup> Umfasst UE der PT und LLT „Erhöhte Leberenzyme“, „Transaminasen anomal“, „Transaminasen erhöht“, „Alanin-Aminotransferase erhöht“, „Aspartat-Aminotransferase erhöht“, „Aspartat-Aminotransferase anomal“ und „Alanin-Aminotransferase anomal“.

<sup>5)</sup> Umfasst UE der PT und LLT „Bilirubin im Blut erhöht“, „Bilirubin im Blut anomal“ und „Hyperbilirubinämie“.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LLT: Lowest Level Term; MRX: Maralixibat; PBO: Placebo; PFIC: Progressive familiäre intrahepatische Cholestase; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis.

## Anhang 1.5 Ergänzungen zu weiteren Tabellen der Nutzenbewertung des G-BA

Tabelle 12: Allgemeine Angaben, Studie MARCH-PFIC (finaler Datenschnitt)

Studie MARCH-PFIC Allgemeine Angaben	PFIC-Population		Gesamtpopulation	
	MRX	PBO	MRX	PBO
ITT-Population <sup>1)2)</sup> , n (%)	33 (100)	31 (100)	47 (100)	46 (100)
Sicherheitspopulation <sup>1)</sup> , n (%)	33 (100)	31 (100)	47 (100)	46 (100)
Anzahl der Geschwisterkinder, n (%)	4 (12,1)	4 (12,9)	4 (8,5)	6 (13,0)
Abbruch Einnahme der Studienmedikation, n (%)	1 (3,0)	3 (9,7)	3 (6,4)	4 (8,7)
Aufgrund von:	0	0	1 (2,1)	0
UE	0	1 (3,2)	0	1 (2,2)
Krankheitsprogression	1 (3,0)	2 (6,5)	1 (2,1)	3 (6,5)
Entzug der Einverständniserklärung	0	0	1 (2,1)	0
Lebertransplantation				
Übergang in die Extensionsstudie MRX-503	<b>31 (93,9)</b>	<b>27 (87,1)</b>	<b>42 (89,4)</b>	<b>41 (89,1)</b>
Mittlere Behandlungsdauer, Tage (SD) <sup>3)</sup>	184,4 (18,8)	175,5 (34,3)	177,1 (36,6)	176,6 (31,1)
Mediane Behandlungsdauer, Tage (min; max)	183 (108; 256)	183 (43; 200)	183 (12; 256)	183 (43; 200)
<i>Durchschnittliche Dosis (µg/kg/Tag)</i>				
MW (SD)	1.005,8 (146,5)	0	962,4 (210,1)	0
Median	1.041,8	0	1.029,5	0
(min; max)	(431,3; 1.126,6)	0	(212,5; 1.126,6)	0
Erhalt der Maximaldosis von 600 µg/kg BID, n (%)	33 (100)	0	45 (95,7)	0
Mediane Beobachtungsdauer (Tage) <sup>4)</sup>	183	183	183	183
<sup>1)</sup> Definition siehe Kapitel 2.4. <sup>2)</sup> Eine Person wurde zur Baseline-Visite fälschlicherweise randomisiert. Diese Person erhielt kein Studienmedikament und brach die Studie, aufgrund eines „Administrationsfehlers“, ab. Einen Monat später wurde die Person erneut randomisiert; die Person wird jedoch nur einmal gezählt und taucht nicht bei den deskriptiven Ergebnissen zu Studienabbrüchen auf. <sup>3)</sup> Behandlungsdauer = Datum der letzten Dosis des Studienmedikaments - Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments + 1 Tag. Falls das Datum der letzten Dosis nicht bekannt war, wurde stattdessen das Datum des letzten bekannten Kontakts zur Berechnung der Behandlungsdauer verwendet. <sup>4)</sup> Beobachtungsdauer = Datum des letzten Tages in der Studie - Datum der Randomisierung + 1 Tag.				
Abkürzungen: BID: zweimal täglich; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; MRX: Maralixibat; MW: Mittelwert; PBO: Placebo; PFIC: Progressive familiäre intrahepatische Cholestase; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschtes Ereignis.				

Tabelle 15: Responderanalyse zur Verbesserung im ItchRO(Obs) in der Erhebung am Morgen; Studie MARCH-PFIC, ITT-Population

Studie MARCH-PFIC ItchRO(Obs) <sup>1)</sup>	PFIC-Population			Gesamtpopulation		
	MRX N = 33	PBO N = 31	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>2)</sup>	MRX N = 47	PBO N = 46	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>2)</sup>
Anzahl fehlender Werte <sup>3)</sup>	0	3 (9,7)	-	2 (4,3)	4 (8,7)	-
Verbesserung $\geq 1$ Punkt o. Schweregrad-Score $\leq 1$ zu Woche 15–26, n (%) <sup>4)</sup>	21 (63,6)	8 (25,8)	2,47 [1,29; 4,72]; 0,0023	27 (57,5)	10 (21,7)	2,64 [1,45; 4,82]; 0,0004

<sup>1)</sup> Skala von 0 bis 4; höhere Werte entsprechen einer höheren Belastung.  
<sup>2)</sup> P-Wert berechnet mittels Barnard's exaktem Test.  
<sup>3)</sup> Keine Angabe zur Anzahl fehlender Werte in der Analyse. Analyse basierend auf allen Werten mit Non-Responder Imputation. Kumuliert für alle Personen ist eine Erhebung an 5.562 Tagen (90,8 %) für den ItchRO(Obs) in der Interventionsgruppe und an 4.970 Tagen (93,6 %) in der Kontrollgruppe dokumentiert, woraus sich eine hohe Datenvollständigkeit für den ItchRO(Obs) ableiten lässt.  
<sup>4)</sup> 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-wöchentliche Score zu Baseline oder alle drei 4-Wochen-Perioden fehlten.

Abkürzungen: ItchRO(Obs): Itch Reported Outcome (Observer Version); ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MRX: Maralixibat; PBO: Placebo; PFIC: Progressive familiäre intrahepatische Cholestase; RR: Relatives Risiko.

Tabelle 16: Mittlere Veränderung im Schweregrad des ItchRO(Obs) zu Woche 15-26 gegenüber Baseline; Studie MARCH-PFIC, ITT-Population (ergänzend dargestellt)

Studie MARCH-PFIC ItchRO(Obs) <sup>1)</sup>	PFIC-Population		Gesamtpopulation	
	MRX N = 33	PBO N = 31	MRX N = 47	PBO N = 46
<b>Morgendlicher ItchRO(Obs)</b>				
<i>Baseline</i>				
Rücklauf, n (%)	33 (100)	31 (100)	46 (97,9)	46 (100)
MW (SD)	2,85 (0,88)	2,73 (0,88)	2,86 (0,84)	2,92 (0,84)
<i>Veränderung zu Woche 15–26<sup>2)</sup></i>				
Rücklauf, n (%)	33 (100)	28 (90,3)	45 (95,7)	42 (91,3)
LS-MW (SE)	-1,81 (0,18)	-0,61 (0,19)	-1,47 (0,19)	-0,27 (0,18)
LS-MWD [95%-KI] <sup>2)</sup>	-1,20 [-1,73; -0,67]		-1,19 [-1,64; -0,75]	
p-Wert	< 0,0001		< 0,0001	
SMD [95%-KI] <sup>4)</sup>	-1,13 [-1,66; -0,60]		-1,11 [-1,55; -0,67]	
<b>Abendlicher ItchRO(Obs)</b>				
<i>Baseline</i>				
Rücklauf, n (%)	33 (100)	31 (100)	46 (97,9)	46 (100)
MW (SD)	2,79 (0,82)	2,66 (0,89)	2,81 (0,78)	2,81 (0,88)
<i>Veränderung zu Woche 15–26<sup>2)</sup></i>				
Rücklauf, n (%)	33 (100)	28 (90,3)	45 (95,7)	42 (91,3)
LS-MW (SE)	-1,77 (0,18)	-0,61 (0,20)	-1,48 (0,19)	-0,34 (0,18)
LS-MWD [95%-KI] <sup>2)</sup>	-1,16 [-1,69; -0,63]		-1,14 [-1,59; -0,70]	
p-Wert	< 0,0001		< 0,0001	
SMD [95%-KI] <sup>4)</sup>	-1,08 [-1,61; -0,56]		-1,06 [-1,50; -0,63]	
<b>Maximum aus Abend und Morgen ItchRO(Obs)</b>				
<i>Baseline</i>				
Rücklauf, n (%)	33 (100)	31 (100)	46 (97,9)	46 (100)
MW (SD)	3,01 (0,82)	2,88 (0,83)	3,01 (0,78)	3,05 (0,79)
<i>Veränderung zu Woche 15–26<sup>2)</sup></i>				
Rücklauf, n (%)	33 (100)	28 (90,3)	45 (95,7)	42 (91,3)
LS-MW (SE)	-1,89 (0,19)	-0,69 (0,20)	-1,53 (0,19)	-0,34 (0,18)
LS-MWD [95%-KI] <sup>2)</sup>	-1,20 [-1,74; -0,66]		-1,19 [-1,64; -0,75]	
p-Wert	< 0,0001		< 0,0001	
SMD [95%-KI] <sup>4)</sup>	-1,10 [-1,63; -0,58]		-1,10 [-1,54; -0,66]	
<sup>1)</sup> Skala von 0 bis 4; höhere Werte entsprechen einer höheren Belastung. <sup>2)</sup> 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“. <sup>3)</sup> Analyse basierend auf allen Werten mit Non-Responder Imputation. Keine Angabe zur Anzahl fehlender Werte in der Analyse. Kumuliert für alle Personen ist eine Erhebung an 5,562 Tagen (90,8 %) für den ItchRO(Obs) in der Interventionsgruppe und an 4,970 Tagen (93,6 %) in der Kontrollgruppe dokumentiert, woraus sich eine hohe Datenvollständigkeit für den ItchRO(Obs) ableiten lässt. <sup>4)</sup> SMD nach Hedges' g.				
Abkürzungen: ItchRO(Obs): Itch Reported Outcome (Observer Version); ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Kleinste Quadrate; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MRX: Maralixibat; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; PBO: Placebo; PFIC: Progressive familiäre intrahepatische Cholestase; SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz.				

**Rücklaufquoten: Wöchentlicher morgendlicher ItchRO(Pt)-Schweregrad-Score**

Neue Tabelle 5: Rücklaufquoten für "Morbidität: Pruritus - Wöchentlicher morgendlicher ItchRO(Pt)-Schweregrad-Score" aus Studie MRX-502 (MARCH-PFIC) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Kohorte.

<b>Zeitraum</b>	<b>Maralixibat (N=7)</b>	<b>Placebo (N=5)</b>
	<b>N (%) zum Zeitpunkt<sup>1</sup></b>	<b>N (%) zum Zeitpunkt<sup>1</sup></b>
<b>Woche 1-6</b>	5 (71,4)	4 (80,0)
<b>Woche 7-10</b>	5 (71,4)	4 (80,0)
<b>Woche 11-14</b>	5 (71,4)	4 (80,0)
<b>Woche 15-18</b>	5 (71,4)	4 (80,0)
<b>Woche 19-22</b>	4 (57,1)	4 (80,0)
<b>Woche 23-26</b>	4 (57,1)	4 (80,0)
<b>Woche 15-26</b>	5 (71,4)	4 (80,0)

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Kohorte der ITT-Population. Der ItchRO(Pt) wurde nur von Patienten ab 9 Jahren ausgefüllt.  
1) Anzahl und Anteil der Patienten mit Baseline-Wert und Wert zum Zeitpunkt  
Quelle: Eigene Berechnungen

Neue Tabelle 6: Rücklaufquoten für "Morbidität: Pruritus - Wöchentlicher morgendlicher ItchRO(Pt)-Schweregrad-Score" aus Studie MRX-502 (MARCH-PFIC) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.

<b>Zeitraum</b>	<b>Maralixibat (N=9)</b>	<b>Placebo (N=8)</b>
	<b>N (%) zum Zeitpunkt<sup>1</sup></b>	<b>N (%) zum Zeitpunkt<sup>1</sup></b>
<b>Woche 1-6</b>	6 (66,7)	6 (75,0)
<b>Woche 7-10</b>	6 (66,7)	6 (75,0)
<b>Woche 11-14</b>	6 (66,7)	6 (75,0)
<b>Woche 15-18</b>	6 (66,7)	5 (62,5)
<b>Woche 19-22</b>	5 (55,6)	5 (62,5)
<b>Woche 23-26</b>	5 (55,6)	5 (62,5)
<b>Woche 15-26</b>	6 (66,7)	5 (62,5)

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Der ItchRO(Pt) wurde nur von Patienten ab 9 Jahren ausgefüllt.  
 1) Anzahl und Anteil der Patienten mit Baseline-Wert und Wert zum Zeitpunkt  
 Quelle: Eigene Berechnungen

## Anhang 2: Modellierte Überlebenskurven des IQWiG versus gemischter Register-Dossieransatz

Im Dossieransatz wurden jeweils die ausgelesenen, beobachteten Werte direkt verwendet (nicht extrapoliert) - und die im Dossier angegebene exponentielle Funktion nur zur Extrapolation für nicht vorhandene, d. h. höhere Alter herangezogen.

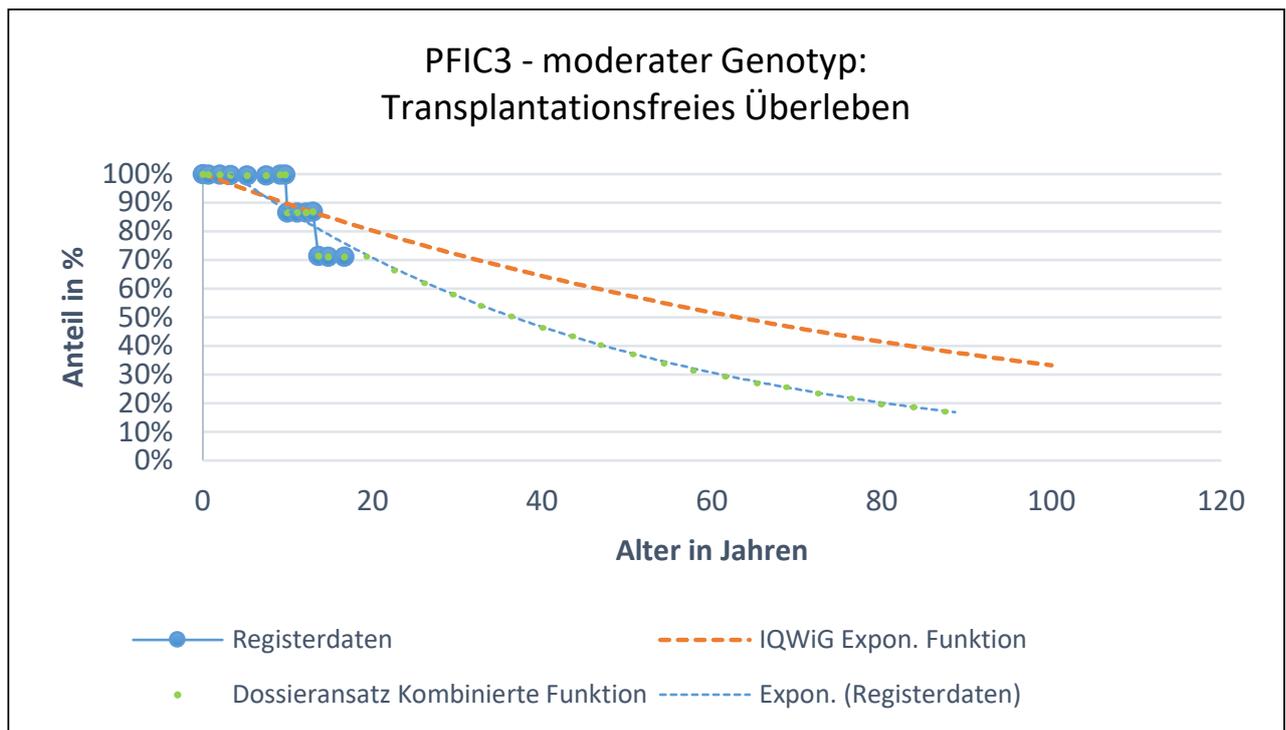


Abbildung 1: PFIC3 – moderater Genotyp: Transplantationsfreies Überleben

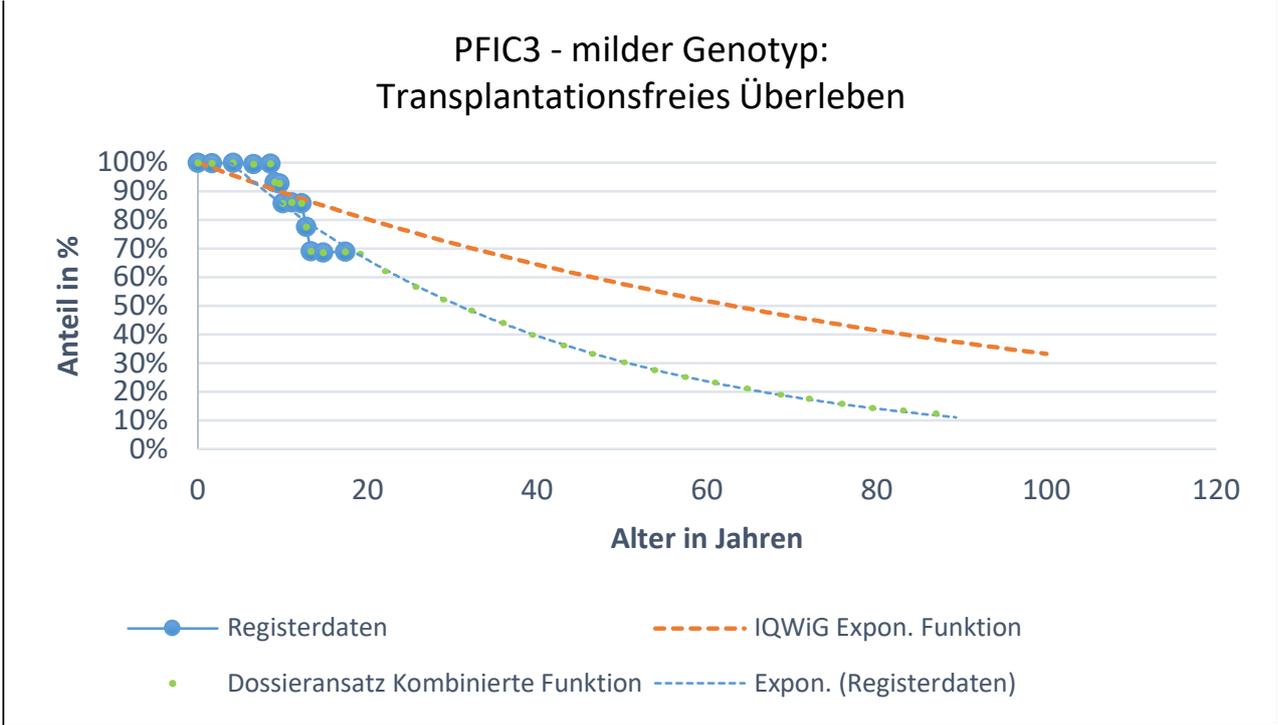


Abbildung 2: PFIC3 – milder Genotyp: Transplantationsfreies Überleben

## 5.2 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Datum	22. November 2024
Stellungnahme zu	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Maralixibat (Neues Anwendungsgebiet: progressive familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC), $\geq 3$ Monate)
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ansgar W. Lohse

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>PFIC ist ein seltenes, aber sehr ernstes Krankheitsbild unterschiedlicher genetischer Ursache, für das es außer durch eine Lebertransplantation keine zufriedenstellenden Therapieansatz gibt. Maralixibat, und auch der andere Inhibitor der ilealen Gallensäuretransporter, (ileal bile acid transporter, IBAT), Odevixibat, greifen einen wesentlichen Punkt der Pathophysiologie an, nämlich die Aufnahme der Gallensäuren im terminalen Ileum, und können durch die Hemmung der Gallensäurerückresorption den Gallensäurepool im Körper der Patienten reduzieren, was insbesondere die subjektiv unangenehmsten Aspekte der Erkrankung, den oft quälenden Juckreiz, reduzieren kann. Der Zusatznutzen in der Therapie von PFIC-Patienten ist in der sorgfältig durchgeführten randomisierten Studie insbesondere hinsichtlich der subjektiven Aspekte Juckreiz, Schlafqualität und Lebensqualität überzeugend belegt.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>So klar und überzeugend die Daten der Zulassungsstudie sind, so müssen bei der Nutzenabwägung zwei Aspekte berücksichtigt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Der Vergleich in der Studie erfolgte mit Placebo, nicht mit der Standardtherapie mit Ursodesoxycholsäure (UDCA). Auch Rifampicin und Cholestyramin als ergänzende Therapieoptionen waren in der Studie nicht zugelassen, so dass der Zusatznutzen gegenüber diesen herkömmlichen Therapieregimen nicht endgültig und zuverlässig zu beurteilen ist. Aus diesen Gründen wird die zurzeit in der redaktionellen Schlussbearbeitung befindliche S3-Leitlinie zu den genetischen cholestatischen Lebererkrankungen, unterstützt vom GBA, als Empfehlung zu</li></ul>	<p>Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ansgar W. Lohse

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dieser Medikamentenklasse empfehlen wird: <b>„Bei Patienten mit PFIC 1 und 2 und cholestatischem Pruritus, die nicht ausreichend auf eine Therapie Ursodeoxycholsäure, Rifampicin oder Colestyramin ansprechen, sollten IBAT Inhibitoren eingesetzt werden“.</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Auch die invasive Alternativtherapie, die chirurgische Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufes durch Ableitung des Galleflusses nach außen, ist nicht in Studien verglichen worden. Allerdings würde man angesichts der Invasivität des chirurgischen Vorgehens dies auch nicht als primäre Maßnahme jetzt mehr empfehlen. Entsprechend werden die Empfehlungen der S3-Leitlinie lauten: <b>„Eine chirurgische Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufes sollte als Standardbehandlung zur Verbesserung des Überlebens mit der eigenen Leber bei PFIC1 nicht erfolgen.“</b> Und: <b>„Die chirurgische Unterbrechung des EHK bei PFIC1 kann mit dem Ziel der Symptomlinderung erwogen werden.“</b></li></ul>	
<p>Studiendaten liegen bisher ausschließlich von Kindern vor, auch wenn es inzwischen Erfahrungen schon bei Erwachsenen gibt. Das Durchschnittsalter der Kinder in der Zulassungsstudie betrug 4,8 Jahre, so dass auch zu größeren Kindern und damit höheren Dosierungen kaum Daten vorliegen. Unsicher ist die Frage der Dosis, was erhebliche Auswirkungen auf die Therapiekosten hat. Die Logik einer Dosierung nach kg Körpergewicht ist nur bedingt nachvollziehbar. Eine Studie zur Dosisfindung bei Erwachsenen und auch bei älteren bzw. größeren</p>	<p>Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ansgar W. Lohse

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kindern erscheint notwendig. In der praktischen Anwendung hat sich bisher bereits eine klinische Dosisfindung bewährt, d.h. es wird die niedrigste Dosis, die zu einer suffizienten Symptomlinderung führt, eingesetzt. Hier wäre aber eine wissenschaftliche solidere Studie, evtl. auch nur über Registerdaten, für die langfristige Bewertung notwendig.</p> <p>Ebenfalls notwendig wären Untersuchungen über die Langzeitwirkung, bzw. die Langzeitnebenwirkungen. Die Studie ging über 26 Wochen, aber die längerfristigen Effekte sind noch nicht geklärt. Es ist anzunehmen, dass der symptomatische Nutzen bestehen bleibt, so dass auf Grund der jetzigen Studienlage diese auch zu empfehlen ist. Unsicher ist allerdings, inwiefern Effekte wie Mangel fettlöslicher Vitamine aber auch an Nahrungsfetten sich auf die langfristige Prognose der Patienten auswirkt. Aus diesen Gründen, aber auch wegen der Komplexität der Therapieindikation und –steuerung sollte die Therapie ausschließlich in spezialisierten Zentren zugelassen werden. Entsprechend wird in der S3-Leitlinie auch empfohlen werden:</p> <p><b>„Bei Vorliegen einer syndromalen cholestatischen Erkrankung soll eine interdisziplinäre Behandlung in einer dafür spezialisierten Einrichtung erfolgen.“</b> Entsprechend sollte die Verordnung / Erstattungsfähigkeit, wie in einigen anderen europäischen Ländern auch schon Standard, nur auf solche Zentren begrenzt werden.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ansgar W. Lohse

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

### 5.3 Stellungnahme von PD Dr. Eva Pfister, Päd. Gastroenterologie, Hepatologie und Lebertransplantation, Kinderklinik der MHH; Hannover

Datum	20. November 2024
Stellungnahme zu	<i>Maralixibat (Livmarli®)</i> Vorgangsnummer 2024-08-01-D-1087
Stellungnahme von	Priv.-Doz. Dr. med. Eva-Doreen Pfister  Medizinische Hochschule Hannover Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber und Stoffwechselerkrankungen, AG Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Lebertransplantation Kinderklinik der Med. Hochschule Hannover Carl-Neuberg-Straße 130625 Hannover

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmerin: PD Dr. med. Eva-Doreen Pfister

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Medizinische Hochschule Hannover mit dem Schwerpunkt Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Lebertransplantation ist seit vielen Jahren unter den führenden europäischen Kompetenzzentren für cholestatische Lebererkrankungen etabliert und ist Teil der europäischen Referenznetzwerke ERN rare liver sowie ERN TransplantChild. Zur am 01.11.2024 vom G-BA veröffentlichten Nutzenbewertung für den Wirkstoff Maralixibat nehmen wir wie folgt Stellung:</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmerin: PD Dr. med. Eva-Doreen Pfister

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
GBA, S.60ff	<p><b>Krankheitsbild PFIC, Studie MARCH-PFIC</b></p> <p>Die progressive familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC) stellt einen Sammelbegriff für eine heterogene Gruppe seltener, vererbter Cholestase-Syndrome dar. Die Anzahl der Gene, die dem klinischen Phänotyp der PFIC zugrunde liegen, nimmt kontinuierlich zu. Die fortschreitende Lebererkrankung sowie ihre Folgeerscheinungen wie biliäre Leberzirrhose, portale Hypertonie, Pruritus und hepatozelluläres Karzinom sind entscheidende Faktoren für das transplantationsfreie Überleben. Aufgrund fortschreitender Leberschädigung und Folgeerkrankungen, einschließlich hepatozellulärem Karzinom, teils jedoch auch aufgrund von nicht kontrollierbarem Pruritus mit schwerster Einschränkung der Lebensqualität, müssen einige Patienten mit PFIC bereits im Säuglings- bzw. Kindesalter transplantiert werden.</p> <p>Als Studienzentrum hat die Klinik Hannover an der Studie MARCH-PFIC teilgenommen und Patienten eingeschlossen.[1] Die in der Publikation präsentierte Analyse verdeutlicht eindrücklich, dass für die Endpunkte Pruritus und die Änderung der Serum-Gallensäure unabhängig von der betrachteten Patientenpopulation Vorteile zugunsten von Maralixibat bestehen (Abbildung 2 und 3 in [1]). Bereits nach zwei Wochen ist ein deutlicher Effekt auf die Gallensäuren zu sehen, der über die gesamten 26 Wochen im randomisierten Studienverlauf erhalten bleibt.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>In der zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studie MARCH-PFIC traten keine Todesfälle auf. In der Kategorie Morbidität konnten statistisch signifikante Vorteile in den Endpunkten Pruritus, körperliche Entwicklung (Körpergewicht) und Fatigue gezeigt werden. In den Kategorien Lebensqualität und Nebenwirkungen konnten jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden.</p> <p>Insgesamt stehen den gezeigten positiven Effekten somit keine negativen Effekte gegenüber.</p>

Stellungnehmerin: PD Dr. med. Eva-Doreen Pfister

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bezüglich der Nebenwirkungen zeigt sich, dass Diarrhoe numerisch auffällig ist, was aufgrund des Wirkprinzips zu erwarten ist. Dabei waren in der Studie MARCH-PFIC alle Ereignisse mild oder moderat und zudem die meisten transient (Median 5,5 Tage) - unter fortgesetzter Therapie.[1] Als besondere Stärke der RCT MARCH-PFIC ist hervorzuheben, dass die Wirksamkeit von Maralixibat über ein breites Spektrum von PFIC-Typen nachgewiesen wurde, was darauf hinweist, dass der Effekt unabhängig vom spezifischen PFIC-Typ ist.</p> <p><b>Extrahepatische Manifestationen</b></p> <p>Ein weiterer, häufig unzureichend berücksichtigter Aspekt bei PFIC sind die extrahepatischen Manifestationen. Diese betreffen spezifische Organe, z. B. in Form von Nierenschäden oder Hautveränderungen; nicht selten besteht auch infolge der Erkrankung bedingte Diarrhoe.[2] Bei den betroffenen Kindern mit PFIC sind nahezu durchgängig Dystrophie und Wachstumsstörungen festzustellen, die sich deutlich in den individuellen Wachstumskurven von Körpergröße und Gewicht widerspiegeln (siehe beispielsweise Abbildung 3 [2]).</p>	<p>Auf Grund der nicht fachinformationskonformen Dosierung von Maralixibat bei Kindern unter 5 Jahren im Rahmen der Studie MARCH-PFIC ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext jedoch in Frage zu stellen. Die gezeigten Vorteile in der Endpunktkategorie Morbidität können daher in ihrem Ausmaß insgesamt nicht quantifiziert werden. In der Gesamtschau wird daher ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p> <p>Die Ausführungen zu den extrahepatischen Manifestationen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmerin: PD Dr. med. Eva-Doreen Pfister

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
GBA, S. 63	<p><b>Besondere Bedeutung von Pruritus &amp; Relevanz der Gallensäurespiegel</b></p> <p>Starker Pruritus ist ein typisches Merkmal der PFIC, das die Lebensqualität erheblich beeinträchtigt und bei refraktären Symptomen häufig zu einer Lebertransplantation führt. Die Anhäufung von Gallensäuren bei PFIC ist ein wichtiger Vermittler von Juckreiz und spielt eine entscheidende Rolle beim Fortschreiten der Lebererkrankung. Die Unterbrechung des enterohepatischen Gallensäurerückflusses hat daher das Potenzial, den Juckreiz zu lindern und Leberschäden zu verhindern.[1]</p> <p>Auch in der Nutzenbewertung stellt der G-BA fest, dass sowohl in den Responderanalysen als auch den kontinuierlichen Auswertungen konsistent statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Maralixibat bestehen. In der RCT MARCH-PFIC wurde gezeigt, dass Maralixibat über ein breites Spektrum von PFIC-Typen wirksam ist und positive Effekte auf die Gallensäurespiegel sowie den Pruritus hat.[1] Diese Effekte traten rasch ein und blieben über die 26-wöchige Studienlaufzeit erhalten.</p> <p>Aufgrund der besonderen Rolle der Gallensäuren beim Krankheitsbild sollte dieser Endpunkt besondere Berücksichtigung erfahren. Die vom G-BA im Anhang auf Seite 74 dargestellten kontinuierlichen Analysen und Responderanalysen der sBA, letztere</p>	<p><i>zum Pruritus:</i></p> <p>Im Dossier wurden u.a. Analysen zum Anteil der ItchRO(Obs) Responder zu Woche 15-26 sowie Analysen zur mittleren Veränderung des Schweregrades des ItchRO(Obs) zu Woche 15-26 im Vergleich zu Baseline vorgelegt. Als Responder wurde dabei der Anteil an Personen mit einer Verbesserung <math>\geq 1</math> Punkt oder Schweregrad-Score <math>\leq 1</math> definiert. Für die Analysen zur mittleren Veränderung des Schweregrades des ItchRO(Obs) zu Woche 15-26 im Vergleich zu Baseline wurden die Daten der Erhebung des morgendlichen und des abendlichen ItchRO(Obs) und des durchschnittlichen höchsten täglichen ItchRO-Schweregrads verwendet. Für die vorliegende Bewertung werden die Ergebnisse der Responderanalyse herangezogen. Auf Basis dieser Operationalisierung zeigt sich für den Endpunkt Pruritus ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Maralixibat gegenüber Placebo.</p> <p><i>zum Gallensäurespiegel:</i></p> <p>Die Serumgallensäurekonzentration ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein klinisch relevanter Parameter, der zur Diagnose und zur Therapiesteuerung herangezogen wird.</p> <p>Die Reduzierung der Gallensäuren gilt als Therapieziel, um das Risiko einer Folgeschädigung der Leber zu reduzieren. Die erhöhte Konzentration der Serumgallensäure stellt eine unmittelbare Ausprägung der PFIC dar und ist als Krankheitsnoxe ursächlich für</p>

Stellungnehmerin: PD Dr. med. Eva-Doreen Pfister

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mit einem relativen Risiko (RR) um 7, verdeutlichen die Größe des Therapieeffektes.	<p>die Symptomatik der Erkrankung. Die Symptomatik ist bei Patientinnen und Patienten mit PFIC jedoch patientenindividuell unterschiedlich ausgeprägt.</p> <p>Es konnten keine validen Angaben identifiziert werden, die zeigen, welche Auswirkungen eine bestimmte Veränderung in der Serumgallensäure-Konzentration auf die patientenindividuell ausgeprägte Symptomatik bzw. auf das Risiko einer Leberschädigung hat. Der sBA-Spiegel wird daher als nicht per se patientenrelevant eingestuft.</p> <p>Da darüber hinaus die in der Studie verwendete Dosierung von Maralixibat für einen Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht den Vorgaben der Fachinformation entsprach, erschwert dies zusätzlich die Interpretation der Ergebnisse.</p> <p>Der Endpunkt Reduktion der Serumgallensäurenkonzentration wird daher in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Miethke AG, Moukarzel A, Porta G, Covarrubias Esquer J, Czubkowski P, Ordonez F, et al. Maralixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis (MARCH-PFIC): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. 2024; 9(7): 620-31.
2. Pfister ED, Droege C, Liebe R, Stalke A, Buhl N, Ballauff A, et al. Extrahepatic manifestations of progressive familial intrahepatic cholestasis syndromes: Presentation of a case series and literature review. *Liver International*. 2022;42: 1084-1096.



#### 5.4 Stellungnahme der Dr. Falk Pharma GmbH

Datum	21.November.2024
Stellungnahme zu	Maralixibat/Livmarli®
Stellungnahme von	Dr. Falk Pharma GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Falk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wir, die Dr. Falk Pharma GmbH (Dr. Falk), sind Spezialist für Verdauungs- und Stoffwechselmedizin. Seit über 60 Jahren entwickelt Dr. Falk Arzneimittel für Erkrankungen in den Bereichen Gastroenterologie und Hepatologie und forscht unter anderem auf dem Gebiet cholestatischer Erkrankungen.</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01. November 2024 eine Nutzenbewertung zu Maralixibat/Livmarli® von der Firma Mirum Pharmaceuticals International B.V. veröffentlicht, zu der wir im Folgenden Stellung nehmen.</p> <p>Maralixibat wird in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet für die Behandlung von Patientinnen und Patienten ab dem Alter von 3 Monaten mit progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase (PFIC) angewendet.</p> <p>PFIC sind schwer verlaufende cholestatische Lebererkrankungen, denen ein autosomal rezessiver Erbgang zugrunde liegt. Es werden verschiedene Typen dieser Erkrankung unterschieden, die häufig schon im Kleinkindalter zu einer progredienten Leberzirrhose führen. Bei fehlender Möglichkeit einer Lebenstransplantation ist bereits im frühen Kindes- oder Jugendalter ein Versterben möglich. Zu den Symptomen der Erkrankung gehören Gedeihstörungen der Kinder ebenso wie ein sehr frühzeitig einsetzender Juckreiz.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Falk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Folgenden nimmt Dr. Falk zu den Aspekten Mortalität und Morbidität Stellung.</p> <p>Anmerkung: In seiner Nutzenbewertung weist der G-BA in Kapitel 2.3 "Endpunkte" unter 2.3.1 die Endpunktkategorie Mortalität aus. Hier heißt es, dass Todesfälle sowohl in der Studie MARCH-PFIC<sup>6</sup> als auch in der Studie RISE im Rahmen der Sicherheitserfassung über unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen, erhoben wurden, jedoch nicht als eigenständiger Endpunkt definiert waren. Dr. Falk kann die Argumentation des G-BA nachvollziehen. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass in den klinischen Studien in der Regel sehr junge Patientinnen und Patienten betrachtet werden, bei denen der Tod durch die Grunderkrankung zum Erhebungszeitraum eher unwahrscheinlich ist. In einem solchen Fall erscheint es wenig zielführend einen Parameter für ein Ereignis in der klinischen Studie auszuweisen, das in der Regel während der Studienlaufzeit nicht auftritt. Todesfälle jeglicher Art sind Ereignisse, die unter Sicherheitsaspekten grundsätzlich erfasst werden, so dass eine</p>	<p>Die Ausführungen zur Endpunktkategorie Mortalität werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Dr. Falk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Doppelerfassung keine weiteren Erkenntnisse mit sich bringt. Dr. Falk unterstützt das vom G-BA beschriebene Vorgehen zur Beachtung der Todesfälle und unterstreicht die Relevanz der Nutzung dieses patientenrelevanten Endpunkts in der Nutzenbewertung, auch wenn dieser in den genannten pivotalen Studien keinen eigens definierten Endpunkt darstellt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: keine</p>	
	<p>Anmerkung: In Abschnitt 2.3.2 würdigt der G-BA den Endpunkt Juckreiz bzw. Pruritus als patientenrelevant. Allerdings äußert der G-BA kritisch, dass der Juckreiz in einzelnen Fällen auch durch die Betreuungsperson erhoben wurde. Dr. Falk unterstützt die Würdigung der Patientenrelevanz des Pruritus als Symptom im Rahmen der Nutzenbewertung (s. Punkt 2.3.2), auch wenn die Symptomatik in der vorliegenden Studie teilweise durch eine betreuende Person bewertet wird. Bei sehr jungen Kindern ist es jedoch notwendig, dass eine betreuende Person die Angaben zum Juckreiz macht, da ansonsten die Daten dieser Kinder fehlen würden. Dr. Falk begrüßt, dass der G-BA dies ebenfalls so einschätzt. Juckreiz stellt in vielerlei Hinsicht eine Einschränkung für Patientinnen und Patienten dar und trägt damit erheblich zur Krankheitslast von PFIC</p>	<p>Die Erhebung des Endpunktes Pruritus erfolgte über das elektronische Patiententagebuch „Itch Reported Outcome“ (ItchRO). Dieses kam sowohl in einer betruerberichteten (ItchRO(Obs)) als auch einer patientenberichteten (ItchRO(Pt)) Version zum Einsatz. Der ItchRO(Pt) wurde von allen Patientinnen und Patienten ab 9 Jahren (Alter zur Screening-Visite) beantwortet; Kinder unter 9 Jahren füllten den ItchRO(Pt) nicht aus.</p> <p>Für den ItchRO(Pt) war die Rücklaufquote zu gering, sodass im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich die Ergebnisse des ItchRO(Obs) berücksichtigt werden können.</p>

Stellungnehmer: Dr. Falk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bei, weshalb er in jedem Fall, sofern erhoben und krankheitsassoziiert, in einer Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollte.<sup>7</sup></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: keine</p>	<p>Für die vorliegende Bewertung werden die Ergebnisse der Responderanalyse herangezogen. Auf Basis dieser Operationalisierung zeigt sich für den Endpunkt Pruritus ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Maralixibat gegenüber Placebo.</p>
	<p>Anmerkung: In Abschnitt 2.3.2 würdigt der G-BA den Endpunkt Schlafstörung ebenfalls als patientenrelevant. Dieser Endpunkt wurde mit Hilfe des Instruments EDQ(Obs) erhoben. In diesem Zusammenhang spricht der G-BA von einer Unklarheit der mit Schlafstörungen assoziierten Müdigkeit und deren Kategorisierung als patientenrelevant. Aus Sicht von Dr. Falk hat auch das Ereignis Müdigkeit, unabhängig vom Ursprung, eine Auswirkung auf den Alltag der Patientinnen und Patienten und sollte damit ebenfalls als patientenrelevant angesehen werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Anerkennung des Ergebnisses Müdigkeit als patientenrelevant.</p>	<p>Die Ausführungen zum Endpunkt Schlafstörungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Literaturverzeichnis

<sup>1</sup> Miethke AG, Moukarzel A, Porta G, Covarrubias Esquer J, Czubkowski P, Ordonez F, Mosca A, Aqul AA, Squires RH, Sokal E, D'Agostino D, Baumann U, D'Antiga L, Kasi N, Laborde N, Arikian C, Lin CH, Gilmour S, Mittal N, Chiou FK, Horslen SP, Huber WD, Jaecklin T, Nunes T, Lascau A, Longpre L, Mogul DB, Garner W, Vig P, Hupertz VF, Gonzalez-Peralta RP, Ekong U, Hartley J, Laverdure N, Ovchinsky N, Thompson RJ. Maralixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis (MARCH-PFIC): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2024 Jul;9(7):620-631.

<sup>2</sup> Jones-Hughes T, Campbell J, Crathorne L. Epidemiology and burden of progressive familial intrahepatic cholestasis: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 Jun 3;16(1):255.

## 5.5 Stellungnahme der Ipsen Pharma GmbH

Datum	21.11.2024
Stellungnahme zu	Maralixibat/ Livmarli® Vorgangsnummer 2024-08-01-D-1087
Stellungnahme von	Ipsen Pharma GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) am 01.11.2024 die Nutzenbewertung, sowie die Bewertung der der Therapiekosten und Patientenzahlen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), für den Wirkstoff Maralixibat, Handelsname Livmarli®.</p> <p>Maralixibat wird angewendet zur Behandlung der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patienten ab dem Alter von 3 Monaten.</p> <p>Dabei handelt es sich um eine Indikationserweiterung mit Zulassung vom 28.06.2024.</p> <p>Die Ipsen Pharma GmbH vertreibt den Wirkstoff Odevixibat, Handelsname Bylvay®, zur Behandlung der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patienten ab dem Alter von 6 Monaten, der zum 15.09.2021 durch damals die Albiro AB in Deutschland eingeführt worden ist. Die Wirkstoffe Odevixibat und Maralixibat gehören beide der Wirkstoffklasse der ilealen Gallensäuretransport-Inhibitoren (IBATi) an [1].</p> <p>Ipsen Pharma GmbH nimmt nachfolgend Stellung zu folgenden Themen der Nutzenbewertung:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Patientenrelevanz der Nüchternwerte der Serum-Gallensäure (sBA)</li></ul>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Patientenzahlen in der Zielpopulation von Maralixibat</li></ul>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA S. 28, Z. 3-5	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Die Erhebung der Serumgallensäuren (sBA) in Verbindung zum Krankheitsbild der PFIC wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) als nicht patientenrelevant eingestuft:</p> <p>„Als Laborparameter ist der Endpunkt nicht per se patientenrelevant. Es wurden keine Daten eingereicht, die den sBA-Spiegel als Surrogat für Pruritus qualifizieren. Da der sBA-Wert im vorliegenden Indikationsgebiet ein zentraler Parameter ist, erfolgt aus Transparenzgründen eine Darstellung im Anhang.“</p> <p>Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung ist eine Surrogat-Validierung nicht immer möglich. Dennoch spielt die Erhebung und das Monitoring der sBA-Werte im Hinblick auf die Beobachtung des Krankheitsverlaufs und Behandlung der PFIC eine wichtige Rolle, die eine direkte Patientenrelevanz darstellt [2].</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Erhebung der Serumgallensäuren-Werte (sBA) als Endpunkt ist bei cholestatischen Erkrankungen als patientenrelevanter und valider Surrogat-Parameter zu berücksichtigen.</p>	<p>Die Serumgallensäurekonzentration ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein klinisch relevanter Parameter, der zur Diagnose und zur Therapiesteuerung herangezogen wird.</p> <p>Die Reduzierung der Gallensäuren gilt als Therapieziel, um das Risiko einer Folgeschädigung der Leber zu reduzieren. Die erhöhte Konzentration der Serumgallensäure stellt eine unmittelbare Ausprägung der PFIC dar und ist als Krankheitsnoxen ursächlich für die Symptomatik der Erkrankung. Die Symptomatik ist bei Patientinnen und Patienten mit PFIC jedoch patientenindividuell unterschiedlich ausgeprägt.</p> <p>Es konnten keine validen Angaben identifiziert werden, die zeigen, welche Auswirkungen eine bestimmte Veränderung in der Serumgallensäure-Konzentration auf die patientenindividuell ausgeprägte Symptomatik bzw. auf das Risiko einer Leberschädigung hat. Der sBA-Spiegel wird daher als nicht per se patientenrelevant eingestuft.</p> <p>Da darüber hinaus die in der Studie verwendete Dosierung von Maralixibat für einen Großteil der eingeschlossenen Patientinnen</p>

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>und Patienten nicht den Vorgaben der Fachinformation entsprach, erschwert dies zusätzlich die Interpretation der Ergebnisse.</p> <p>Der Endpunkt Reduktion der Serumgallensäurenkonzentration wird daher in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p>
<p>IQWiG S. 7 3.1.2.2</p>	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>In Modul 3 des Dossiers zur Nutzenbewertung von Maralixibat bestimmt der pharmazeutische Unternehmer (pU) die Größe der Zielpopulation über mehrere Schritte anhand eines differenzierten Verfahrens. Die Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation wurden vom IQWiG als nicht plausibel bewertet:</p> <p>„Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind unsicher und in der Gesamtschau unterschätzt.“</p> <p>Aufgrund der Seltenheit der Krankheit sowie limitierter Quellen zur Prävalenz und Inzidenz der PFIC in Deutschland ist die Berechnung der Größe der GKV-Zielpopulation anhand einer differenzierten Berechnungsmethode zu würdigen. Die im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens von Odevixibat bei PFIC im Modul 3 des Dossiers vom 13.09.2021 vorgelegten Daten zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation bestätigen eine ähnliche anzunehmende Spanne [3].</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Dem Beschluss werden die Angaben der Patientenzahlen in der Bewertung des IQWiG [G24-19] zugrunde gelegt.</p> <p>Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind unsicher und in der Gesamtschau unterschätzt. Dies resultiert aus einer zu gering geschätzten mittleren Überlebenszeit und damit Prävalenz der PFIC.</p> <p>In der Nutzenbewertung des Wirkstoffes Odevixibat im vergleichbaren Anwendungsgebiet wurde eine deutlich geringere Anzahl von ca. 40 bis 110 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation angesetzt. Dies lässt sich mit einem differenzierteren Vorgehen zur Herleitung der Prävalenz in Abhängigkeit der genetischen Subtypen der PFIC in der aktuellen Nutzenbewertung begründen.</p>

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Keine.	

## Literaturverzeichnis

- [1] Ray, K. Positive phase III trials for ileal bile acid transporter inhibitors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 21, 462 (2024). Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1038/s41575-024-00945-w>. [Zugriff am 07.11.2024]
- [2] McKiernan et al. Opinion paper on the diagnosis and treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis. *JHEP Reports* 6, 1 (2024). Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100949>. [Zugriff am 07.11.2024]
- [3] Albireo AB. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zu Odevixibat (Bylvay®) – Modul 3A, Stand 13.09.2021. Verfügbar unter: [https://g-ba.de/downloads/92-975-5113/2021\\_09\\_13\\_Modul3\\_Odevixibat.pdf](https://g-ba.de/downloads/92-975-5113/2021_09_13_Modul3_Odevixibat.pdf). [Zugriff am 07.11.2024]

**5.6 Stellungnahme von PD Dr. Eberhard Lurz, Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie & Ernährung, Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, Klinikum der LMU; München**

Datum	22. November 2024
Stellungnahme zu	<i>Maralixibat (Livmarli®)</i> 2024-08-01-D-1087
Stellungnahme von	Priv. Doz. Dr. med. Eberhard Lurz Stv. Leiter der Abteilung für Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie & Ernährung, Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, Klinikum der LudwigMaximilians-Universität, LMU-München Lindwurmstr. 4 80337 München

### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. med. Eberhard Lurz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im Rahmen der Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses für den Wirkstoff Maralixibat soll zur am 01.11.2024 vom G-BA veröffentlichten Nutzenbewertung im Bereich progressive familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC) Stellung genommen werden.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. med. Eberhard Lurz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 60ff.	<p>Erkrankung und Diagnose, Pruritus als Schlüsselsymptom</p> <p>Die progressive familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC) bezeichnet eine Gruppe seltener, autosomal rezessiv vererbter Lebererkrankungen, die durch Defekte in der Bildung der Galle verursacht werden und sich typischerweise als intrahepatische Cholestase in der frühen Kindheit äußern.</p> <p>Bei Kindern weist PFIC meist folgende Symptome auf: Ikterus (Gelbsucht), Pruritus (Juckreiz), erhöhte Serumgallensäurewerte (SBA), Malabsorption und Gedeihstörung. PFIC ist oft eine stark beeinträchtigende Erkrankung, die die Lebensqualität erheblich mindert und zu einer Lebererkrankung im Endstadium führen kann, wodurch eine Transplantation erforderlich werden kann. Es besteht eine fortschreitende Leberschädigung durch Anhäufung intrahepatischer Gallensäuren und rund 10-15% der Lebertransplantationen bei Kindern sind aufgrund von PFIC notwendig. Daher sind eine frühzeitige Erkennung und ein wirksames Eingreifen unerlässlich, um ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern. Wesentlicher Ausgangspunkt der klinischen Abklärung ist „unerklärter Pruritus“ +/- „Ikterus“.[1] Cholestatischer Pruritus stellt das Schlüsselsymptom der betroffenen Kinder dar, welches zu einer diagnostischen Abklärung in Richtung von PFIC führt (Abbildung 1 in [1]). Bei einer bereits etablierten Diagnose PFIC erfolgt die Behandlung mittels IBAT-</p>	Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: PD Dr. med. Eberhard Lurz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Inhibitoren wesentlich wegen dieser klinischen Pruritus-Symptomatik.	
S. 63	<p>Angaben der Nutzenbewertung: „Es ist daher davon auszugehen, dass die Wirksamkeit von Maralixibat bei Säuglingen nicht abschließend bewertet werden kann.“</p> <p>Anmerkung: Hinsichtlich der Diagnosestellung bei Säuglingen ist es so, dass diese in der Regel über die Abklärung eines Ikterus prolongatus diagnostiziert werden. Entsprechend ist hier tatsächlich der Pruritus im Rahmen einer Choletase bei PFIC klinisch nur bedingt am „Kratzen“ des Säuglings messbar, da die motorischen Fähigkeiten sich noch entwickeln. Unabhängig davon sind jedoch die eindeutig erhöhten Gallensäurespiegel, sowie Symptome wie Malabsorption mit fettlöslichem Vitaminmangel und damit Risiko einer Vitamin K Mangelblutung, Gedeihstörung und das Schlafverhalten messbar und zu behandeln. Somit ist die Wirksamkeit klinisch und laborchemisch bewertbar.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
S.27, Anhang	Angaben der Nutzenbewertung für die Serumgallensäuren „Der Endpunkt „sBA“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt, aus Transparenzgründen jedoch im Anhang dargestellt.“	

Stellungnehmer: PD Dr. med. Eberhard Lurz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Die Serumgallensäuren sind ein wichtiger objektiver Laborparameter bei der Betreuung von Kindern mit PFIC. Sie besitzen nicht nur einen prognostischen Wert für den weiteren Krankheitsverlauf (siehe beispielsweise NAPPED-Kohorte), sondern sind auch ein relevanter Parameter für die Diagnostik und Therapie einer PFIC. Erhöhte Serumgallensäurespiegel unterstützen die Differentialdiagnose zur Abgrenzung von weiteren pädiatrischen cholestatischen Erkrankungen. Eine medikamentöse Senkung der Serumgallensäurespiegel ist klinisch höchst relevant und auch für die Nutzenbewertung aussagekräftig, da in den vorliegenden Studien eine Reduktion des Juckreizes mit fallenden Serumgallensäurespiegel klar assoziiert war, weshalb sie hierfür berücksichtigt werden sollte. (2 – 4) Im Klinischen Alltag kann ich diese Korrelation und die bisherige Datenlage klar bestätigen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Eine Veränderung der Serumgallensäuren ist klinisch bedeutsam und ein essenzieller objektiver Marker für die Wirksamkeit einer PFIC-Therapie. In Studien zu IBAT Inhibition bei Alagille Syndrom und PFIC korreliert die Reduktion des Juckreizes klar mit den Serumgallensäuren spiegeln. In der Nutzenbewertung von Maralixibat sollte die Messung der Serumgallensäuren als klinisch bedeutsamer und</p>	<p>Die Serumgallensäurekonzentration ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein klinisch relevanter Parameter, der zur Diagnose und zur Therapiesteuerung herangezogen wird.</p> <p>Die Reduzierung der Gallensäuren gilt als Therapieziel, um das Risiko einer Folgeschädigung der Leber zu reduzieren. Die erhöhte Konzentration der Serumgallensäure stellt eine unmittelbare Ausprägung der PFIC dar und ist als Krankheitsnoxe ursächlich für die Symptomatik der Erkrankung. Die Symptomatik ist bei Patientinnen und Patienten mit PFIC jedoch patientenindividuell unterschiedlich ausgeprägt.</p> <p>Es konnten keine validen Angaben identifiziert werden, die zeigen, welche Auswirkungen eine bestimmte Veränderung in der Serumgallensäurekonzentration auf die patientenindividuell ausgeprägte Symptomatik bzw. auf das Risiko einer Leberschädigung hat.</p> <p>Da darüber hinaus die in der Studie verwendete Dosierung von Maralixibat für einen Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht den Vorgaben der Fachinformation entsprach, erschwert dies zusätzlich die Interpretation der Ergebnisse.</p> <p>Der Endpunkt Reduktion der Serumgallensäurenkonzentration wird daher in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. med. Eberhard Lurz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	patientenrelevanter Parameter deshalb berücksichtigt werden, und nicht nur „aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt“ werden.	

## Literaturverzeichnis

1. McKiernan P, Bernabeu JQ, Girard M, Indolfi G, Lurz E, Trivedi P, 2023. Opinion paper on the diagnosis and treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis. JHEP Reports, 6(1), 101058. doi: [10.1016/j.jhepr.2024.101058](https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2024.101058).
2. Alonso, A. M., et al. (2021). Odevixibat for the treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis in children: Results from a phase 3 trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 6(6), 493-502.
3. Loomes KM, Squires RH, Kelly D, Rajwal S, Soufi N, Lachaux A, Jankowska I, Mack C, Setchell KDR, Karthikeyan P, Kennedy C, Dorenbaum A, Desai NK, Garner W, Jaecklin T, Vig P, Miethke A, Thompson RJ. Maralixibat for the treatment of PFIC: Long-term, IBAT inhibition in an open-label, Phase 2 study. *Hepatol Commun*. 2022 Sep;6(9):2379-2390.
4. Shneider, B. L., et al. (2023). Long-term use of Maralixibat in children with PFIC: Effects on pruritus, bile acids, and liver function. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 8(1), 13-22.

## 5.7 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	22.10.2024
Stellungnahme zu	Maralixibat (Livmarli)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. November 2024 eine Nutzenbewertung zu Maralixibat (Livmarli) von Mirum Pharmaceuticals International B.V. veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Maralixibat wird angewendet zur Behandlung der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patienten ab dem Alter von 3 Monaten. Als Grundlage für die Nutzenbewertung dient eine vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichte randomisierte kontrollierte Studie, welche laut Hersteller statistisch signifikante Vorteile in dem Endpunkt Morbidität zeigt. Anhand dessen leitet der pharmazeutische Unternehmer einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.</p>	
<p><b>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</b></p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA unter anderem die relevanten Endpunkte Eindruck der Schwere, EDQ und sBA nicht berücksichtigt wurden. Der Ausschluss dieser Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.</p> <p>Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant. Sie sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Maralixibat nach §35a SGB V.</p> <p>Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G21-25) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.</p> <p>Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.	Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 Verfo festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Maralixibat**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 9. Dezember 2024  
von 10.00 Uhr bis 11.02 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Mirum Pharmaceuticals International B.V.:**

Herr Kolb

Frau Dr. Schön

Herr Dr. Schwenke

Herr Prof. Dr. Neubauer

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS):**

Herr Prof. Dr. Lohse

Angemeldete Teilnehmende der **Kinderklinik der MHH; Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Lebertransplantation:**

Frau PD Dr. Pfister

Angemeldeter Teilnehmender des **Klinikums der LMU; Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie & Ernährung:**

Herr PD Dr. Lurz

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Dr. Falk Pharma GmbH:**

Herr Wittmann

Herr Erschig

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Ipsen Pharma GmbH:**

Frau Dumhard

Frau Weikl

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Montag, Anhörungstag. Ich begrüße Sie ganz herzlich zur ersten Anhörung. Wir sprechen über den Wirkstoff Maralixibat, angewendet in Fällen progressiver familiärer interhepatischer Cholestase bei Patientinnen und Patienten ab dem Alter von drei Monaten. Es ist ein Orphan, deshalb ist die Basis der Anhörung neben dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers die Dossierbewertung des G-BA vom 1. November dieses Jahres. Wir haben Stellungnahmen bekommen, zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Mirum Pharmaceuticals International, dann von weiteren pharmazeutischen Unternehmern, hier namentlich Dr. Falk Pharma GmbH und Ipsen Pharma, von der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und als Kliniker von Herrn Dr. Lurz, Stellvertretender Leiter der Abteilung für Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung an der Kinderklinik der Ludwig-Maximilians-Universität, von Frau Dr. Pfister, Klinik für pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen an der Kinderklinik der Medizinischen Hochschule Hannover und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss der guten Ordnung folgend zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Mirum Pharmaceuticals International müssten anwesend sein Herr Kolb, Frau Dr. Schön, Herr Dr. Schwenke und Herr Professor Dr. Neubauer, für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten Herr Professor Dr. Lohse, für die Kinderklinik der MHH; Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Lebertransplantation Frau PD Dr. Pfister, für das Klinikum der LMU; Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie & Ernährung Herr PD Dr. Lurz – er fehlt –, für Dr. Falk Pharma Herr Wittmann und Herr Erschig, für Ipsen Pharma Frau Dumhard und Frau Weikl sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, in den Wirkstoff und die Bewertung zur Dossierbewertung einzuführen, danach starten wir die übliche Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer?

**Herr Kolb (Mirum Pharmaceuticals):** Das mache ich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Sie haben das Wort.

**Herr Kolb (Mirum Pharmaceuticals):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die freundliche Begrüßung und die Gelegenheit, einleitende Worte zum Wirkstoff Maralixibat in der Behandlung der progressiven familiären interhepatischen Cholestase, kurz PFIC, bei Patientinnen und Patienten ab dem Alter von drei Monaten an Sie zu richten. Zunächst stelle ich Ihnen gerne das Mirum-Team vor, das heute mit mir anwesend ist. Da wäre erstens Frau Dr. Schön für medizinische Fragestellungen, zweitens Herr Dr. Schwenke zu methodischen und statistischen Aspekten und drittens Herr Professor Neubauer für gesundheitsökonomische Fragestellungen. Mein Name ist Patrick Kolb. Ich bin der Geschäftsführer von Mirum Pharmaceuticals für Deutschland, Österreich und die Schweiz.

Maralixibat ist dem G-BA bereits aus der Nutzenbewertung zum Alagillesyndrom bekannt. Heute sprechen wir über Maralixibat im Kontext der Erweiterung des Therapiegebietes zur Behandlung einer weiteren schwerwiegenden Lebererkrankung, der PFIC. Dabei möchte ich den Fokus auf drei Themen legen: erstens auf die Schwere der Erkrankung, zweitens auf die

vorliegende hochwertige Evidenz für Maralixibat und drittens auf die beträchtlichen patientenrelevanten Vorteile von Maralixibat.

Erstens zur Schwere der Erkrankung: Die progressive familiäre interhepatische Cholestase, kurz PFIC, ist eine sehr seltene, schwerwiegende, erblich bedingte Lebererkrankung. Sie manifestiert sich bereits früh im Neugeborenen- bis Kleinkindalter, führt zu erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität und hat verheerende langfristige Folgen. Die Cholestase führt zu einer progressiven Leberschädigung, die ultimativ zum Leberversagen führt und die Mortalität erhöht. Häufig ist bei diesen Patienten eine Lebertransplantation notwendig. PFIC äußert sich außerdem in einer starken Symptomatik. Insbesondere der schwerwiegende, quälende und unstillbare Juckreiz ist für die Patienten und ihre Eltern und betreuenden Personen besonders belastend. Der Juckreiz geht mit blutigen Wunden, Schlafstörungen, Verzweiflung und Hilflosigkeit einher. Zusätzlich leiden diese Patienten unter gravierenden Wachstums- und Gedeihstörungen.

Wie schwerwiegend die Erkrankung ist, zeigt sich auch in der Häufigkeit der Lebertransplantation. Die PFIC macht 10 bis 15 Prozent der Indikation zur Lebertransplantation bei Kindern aus – trotz der extremen Seltenheit der Erkrankung. Dabei erfolgt die Indikation für eine Lebertransplantation häufig schon aus den schweren klinischen Symptomen, besonders dem cholestatischen Pruritus, selbst wenn noch keine Lebererkrankung im Endstadium vorliegt.

Zweitens zur hochwertigen Evidenz für Maralixibat: Mit dem IBAT-Inhibitor Maralixibat steht diesen Patientinnen und Patienten jetzt eine weitere zielgerichtete, effektive und verträgliche Therapie zur Verfügung. Dabei umfasst die Zulassung von Maralixibat Säuglinge bereits ab dem dritten Lebensmonat und stellt für diese sehr jungen Patienten die einzige zugelassene Therapie dar. Für die Nachweise der Wirksamkeit und Sicherheit liegt für Maralixibat hochwertige Evidenz mit der Evidenzstufe 1b aus der multizentrischen, randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie mit dem Namen MARCH-PFIC vor. Bei MARCH-PFIC handelt es sich um die größte Zulassungsstudie mit der breitesten PFIC-Population in diesem Anwendungsgebiet. Ergänzt wird diese Evidenz für Säuglinge durch eine einarmige Studie Phase II mit dem Namen RISE.

Drittens zu den beträchtlichen patienten relevanten Vorteilen von Maralixibat: Maralixibat zeigt in zahlreichen Morbiditätsendpunkten deutliche Effekte. Besonders hervorzuheben sind an dieser Stelle die patientenrelevanten Vorteile von Pruritus und in der körperlichen Entwicklung. Beim Pruritus sind diese Vorteile unmittelbar spürbar und lindern die Krankheitslast beträchtlich. Maralixibat zeigt hier ein schnelles und lang anhaltendes Ansprechen sowie relevante Vorteile gegenüber Placebo. In der Dossierbewertung hat der G-BA diese Vorteile gewürdigt und bestätigt unsere Sicht, dass Maralixibat den pädiatrischen Patienten einen deutlichen Mehrwert in der PFIC-Therapie bringt.

Neben der Würdigung der Vorteile wurden einige Kritikpunkte aufgeführt, die wir in unserer schriftlichen Stellungnahme adressiert haben. Um Redundanzen zu vermeiden, möchte ich nur einen Punkt aufgreifen: Wir haben die Analyse für die relevanten Endpunkte ebenfalls für die vom G-BA geforderte Betrachtung der Gesamtpopulation durchgeführt. Dabei zeigen sich durchgängige konsistente Effekte zu der im Dossier dargestellten PFIC-Hauptkohorte. Dadurch werden die Vorteile in den patientenrelevanten Endpunkten in der Gesamtpopulation bestätigt. Auch hier stellen die Ergebnisse in den Sicherheitsendpunkten die positiven Effekte nicht infrage.

In der Gesamtschau möchte ich festhalten: Maralixibat hat einen wichtigen Stellenwert bei der Behandlung der PFIC bei Patientinnen und Patienten ab drei Monaten. In hochwertigen Studien konnten beträchtliche Vorteile in patientenrelevanten Endpunkten der Morbidität gezeigt werden, die zu einer wichtigen, spürbaren und lang anhaltenden Verbesserung für Patienten und Patientinnen führt. – Wir freuen uns auf die Diskussion mit Ihnen und stehen für Ihre Fragen zur Verfügung. Herzlichen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Kolb, für diese Einführung. Ich habe zunächst drei Fragen an die Kliniker. Wir haben gerade gehört, dass wir hier die Studie MARCH-PFIC haben. Für mich stellt sich die Frage, ob die in der Studie erhobenen Daten auf die Population, über die wir heute sprechen, also die ganz kleinen Kinder, übertragbar sind. In der Studie waren Teilnehmende bis zu einem Alter von 18 Jahren eingeschlossen, wobei Patienten und Patienten mehrheitlich unter sechs Jahre alt waren. Der Altersmedian lag bei drei Jahren und in der Kontrollgruppe bei 3,6 Jahren. Die Frage ist: Würden Sie sagen, dass man das, was wir hier gesehen haben, auf die ganz kleinen Kinder übertragen kann?

Dann würde mich interessieren, ob Sie in Abhängigkeit der der Erkrankung zugrunde liegenden Mutationen Unterschiede in der Wirksamkeit erwarten würden?

Wir haben gesehen, dass in der Studie sehr hoch dosiert wurde. Im Prinzip wurde die doppelte Dosis dessen verabreicht, was in der Fachinformation für die Kinder unter fünf Jahren aufgrund des Propylenglycolgehaltes als Maximaldosis vorgesehen ist. Würden Sie die in der Studie verabreichte Dosierung auf den realen Versorgungskontext für übertragbar ansehen oder nicht? Das ist doch schon ein relevanter Unterschied.

Das sind die drei Fragen, die ich am Anfang hätte, zum einen Gesamtpopulation, Altersdurchschnitt drei Jahre, haben wir damit möglicherweise eine übertragbare Evidenz auch für die kleinen Kinder, dann die Mutationen und die Unterschiede und die Dosierung. Ich sehe als erstes Frau Dr. Pfister, die sich gemeldet hat.

**Frau PD Dr. Pfister (Kinderklinik der MHH, Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Lebertransplantation):** Vielleicht zur Altersfrage: Die PFIC ist eine heterogene Gruppe von verschiedenen genetischen Erkrankungen. Aktuell sind nach OMIM 13 Typen definiert, es wird aber noch mehr Erkrankungen geben. Je nachdem, welcher PFIC-Typ es ist, manifestiert sich das teilweise schon in den ersten Lebenswochen. Die schwer erkrankten Kinder sind die, die praktisch mit einer neonatalen Cholestase und Gelbsucht geboren werden. Dann gibt es, je nachdem, welche PFIC-Typen das sind, auch Manifestationen im Kindergarten- und Schulalter, aber dieser schwere Phänotyp, das sind die Säuglinge. In der MARCH-Studie waren die verschiedenen PFIC-Typen alle zusammengefasst. Von daher ist das schon für kleine Kinder relevant. Auch der Leberumbau mit den Problemen Juckreiz und Leberzirrhose entwickelt sich teilweise schon in den ersten Lebensmonaten. Die Jüngsten werden bereits im ersten Lebensjahr transplantationspflichtig.

Dann hatten Sie nach den Varianten gefragt: Es ist das Therapieprinzip bei Maralixibat, dass Gallensäuren, die im Darmlumen sind, an der Rückresorption praktisch blockiert werden. Die Voraussetzung für eine Wirksamkeit ist somit, dass Gallensäuren in das Darmlumen ausgeschieden werden. Damit ist denkbar, dass komplett trunkierende Varianten, also Varianten, bei denen kein Protein gebildet wird und damit kein Gallensäurekanal da ist, im Prinzip nicht ansprechen, aber alle anderen Varianten.

Sie haben auch nach der Dosis gefragt. Da halten wir uns an die Fachinfo. Wir beginnen mit 285 pro Kilo einmal am Tag, und dann titrieren wir nach Wirksamkeit. Dann schauen wir nach ein paar Wochen, wie das Kind anspricht und würden gegebenenfalls nach oben titrieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Pfister. – Herr Professor Lohse, bitte.

**Herr Prof. Dr. Lohse (DGVS):** Frau Pfister hat das hervorragend zusammengefasst. Dem will ich nichts hinzufügen, außer den Aspekt der Dosierung für die Erwachsenen, die eigentlich aufgrund der bestehenden Daten nicht hinreichend zu beurteilen ist, weil so wenig große Kinder in der Studie dabei waren. Pragmatisch würde man die Dosierung beim Erwachsenen nach der Symptomlast orientieren, wahrscheinlich letztendlich auch in der Pädiatrie. Bisher ist die Datenlage die, dass die Symptomlast massiv verbessert wird, während wir nicht wissen, was der Einfluss auf den Fortgang der eigentlichen Lebererkrankung bis hin zur Transplantationspflichtigkeit wirklich bewirkt. Die Symptomlast würde man im Verlauf

beurteilen, danach die Dosierung pragmatisch vorgeben, was erheblichen Einfluss auf die ökonomischen Aspekte hätte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Lohse. – Jetzt habe ich Frau Bickel von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Ich habe eine Frage zu der Population, die Sie ausgewertet haben. Die Fachberatung Medizin möchte die Gesamtpopulation sehen. Vielleicht können Sie mir sagen, welche Gründe für Sie als pharmazeutischen Unternehmer dafür gesprochen haben, dass die PFIC-Population ausgewertet wurde. Eine Klinikerin hat gerade gesagt, dass das möglicherweise darin begründet liegt, dass die Patienten, wenn sie diesen Gallensäuretransporter nicht haben, nicht ansprechen. Vielleicht können Sie sagen, was genau die PFIC-Population im Vergleich zur Gesamtpopulation ist und ob wirklich nur die herausgerechnet wurden, die möglicherweise nicht ansprechen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (Mirum Pharmaceuticals):** Es gibt in der Studie drei Populationen, die definiert sind: die Gesamtpopulation, die PFIC-Hauptkohorte und eine primäre Kohorte. Die primäre Kohorte ist ein kleiner Teil der PFIC-Kohorte. Deshalb haben wir die zwar ergänzend dargestellt, wie im CSR auch, aber unser Hauptfokus liegt auf der PFIC-Hauptkohorte. Das sind alle Patienten, die eine genetisch bestätigte PFIC-Mutation haben.

In der Gesamtpopulation gibt es noch 29 Patienten mehr. Wenn Sie erlauben, lese ich das kurz ab: Das sind Patienten mit Heterozygose, Patienten mit niedrigem oder fluktuierendem sBA, Patienten mit früherer Operationsbehandlung der PFIC oder auch Patienten ohne etablierte Variante, verknüpft mit der PFIC-Erkrankung. Weil noch nicht alle Mutationen genetisch bekannt sind, könnten auch welche dabei sein. In der Gesamtpopulation sind etwa 10 Prozent der Patienten, die eine Truncated-PFIC haben, das heißt genau die Variante, über die wir eben gesprochen haben.

Wir haben also sowohl im Studienreport als auch für die EMA – – Innerhalb des EPAR wurde die Gesamtpopulation immer nur ergänzend dargestellt. Deshalb haben wir uns im Dossier auf die PFIC-Hauptkohorte fokussiert und in der Stellungnahme die Ergebnisse der Gesamtpopulation nachgereicht. Man sieht sehr konsistente Ergebnisse, in der Tat zum Teil sogar etwas bessere Ergebnisse, sodass wir sagen können, es ist relativ egal, ob wir uns die PFIC-Hauptkohorte oder die Gesamtpopulation anschauen, an den Ergebnissen ändert es nichts.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schwenke. – Frau Bickel, Nachfrage?

**Frau Bickel:** Sie hatten gesagt, in der Gesamtpopulation sind 29 Patienten mehr. Sind das Patienten, die wahrscheinlich nicht ansprechen? Sie haben sie gerade definiert, aber das wissen wir jetzt nicht, oder?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (Mirum Pharmaceuticals):** Wir haben 29 Patienten mehr, verteilt auf die beiden Gruppen. Wir sehen, dass die Punktschätzer, die Ergebnisse für alle Endpunkte sehr konsistent sind. Das heißt, hier sehen wir genau die gleichen Ansprechraten, die gleichen Effekte wie in der PFIC-Kohorte. Es ist nicht so, dass diese 29 Patienten alle nicht ansprechen, weil dann die Effekte eigentlich heruntergehen müssten. Das tun sie aber nicht. Wir sehen da auch ein Ansprechen. Aber es sind Patienten, die im Zulassungsprozess außer Acht gelassen oder nur ergänzend dargestellt wurden und genauso auch im CSR. Deshalb haben wir es so im Dossier dargestellt. Aber Unterschiede sehen wir in den Daten nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schwenke. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ist diese PFIC-Kohorte prädefiniert gewesen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (Mirum Pharmaceuticals):** Ja, die war vordefiniert. Die Hauptpopulation war diese ganz kleine Kohorte. Diese PFIC-Hauptkohorte war auch definiert. Das war die zweite Population, und die Gesamtpopulation wurde rein deskriptiv ergänzend analysiert, aber auch präspezifiziert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel, die Frage ist beantwortet. Okay. – Frau Teupen von der PatV, danach Frau Schultz vom GKV-SV. Frau Teupen, bitte.

**Frau Teupen:** Wir haben eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Wir haben gehört, dass das Leitsymptom der Juckreiz ist. Sie haben mit verschiedenen Instrumenten den Schweregrad des Juckreizes bzw. den Eindruck des Schweregrades erhoben. In der Nutzenbewertung sind zum Teil insbesondere auch der CIS, PIS bzw. der EDQ nicht dargestellt worden, weil sich das in anderen Endpunkten oder Instrumenten widerspiegelt. Wie bewerten Sie das?

Wir hätten noch eine Frage zu den Schlafstörungen, die durchaus wichtig sind. Hier sagt die Nutzenbewertung, dass nur eine Teilpopulation für Kinder unter neun Jahren vorliegt. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen, oder haben Sie Daten dafür, die Sie eventuell nachreichen könnten? – Das wären zunächst unsere Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Teupen. Wer macht das für den pU? – Wieder Herr Dr. Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (Mirum Pharmaceuticals):** Der Pruritus ist das Haupt- und Leitsymptom. Deshalb wurde das in verschiedenen Varianten mit verschiedenen Fragebögen untersucht, zum einen durch den Betreuer über den CIC, zum anderen über den HRO, damit man alle Facetten des Pruritus erfasst, weil das, wie gesagt, das Hauptleitsymptom ist. Die Effekte über alle diese Fragebögen sind so konsistent und einheitlich, dass man in der Tat einen herausgreifen kann und immer zum gleichen Ergebnis kommt, nämlich diesem beträchtlichen Vorteil. Es ist wirklich relativ egal, welchen Fragebogen man sich nimmt. Bei den Fragebögen in der Studie ist es so, dass es eine Trennung zwischen Kindern über neun und unter neun Jahren gab. Die über neun Jahre konnten einen Fragebogen selbst ausfüllen, die unter neun Jahren nicht. Wir haben aber für alle Patienten die Fragebögen der Eltern oder der Betreuenden, muss man sagen. Mit den Betreuer-Fragebögen haben wir eine gesamte Analyse über alle Patienten hinweg, und hier sehen wir, wie gesagt, diese konsistenten Ergebnisse.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schwenke. – Frau Teupen?

**Frau Teupen:** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Schultz und anschließend Herr Fischer von der FB Med.

**Frau Schultz:** Wir haben gerade das Thema Pruritus thematisiert. Hier würde ich gleich meine erste Frage anknüpfen wollen. Von der anwesenden Fachgesellschaft bzw. den Klinikerinnen und Klinikern würde ich gern wissen, wie groß der Anteil der Patienten im Anwendungsgebiet, also der PFIC, ist, die keinen Pruritus aufweisen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Lohse, bitte.

**Herr Prof. Dr. Lohse (DGVS):** Null. Der Juckreiz ist eigentlich immer dabei.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Pfister.

**Frau PD Dr. Pfister (Kinderklinik der MHH, Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Lebertransplantation):** Vielleicht muss ich Ihnen das erst einmal kurz erläutern: So ein Säugling kratzt sich blutig, kontinuierlich schubbern die Kinder, auch wenn sie praktisch noch

ganz klein sind, auf der Unterlage, schreien schrill die ganze Nacht. Es kommt keiner zur Ruhe. Die Kinder können nicht schlafen. Sie haben Essstörungen, sie wachsen und gedeihen nicht. Dieser Juckreiz terrorisiert die ganze Familie. Deshalb sind wir auch so symptomorientiert. Das ist ein Riesenleid. Schlafentzug ist wirklich eine Foltermethode, und die Kinder haben teilweise blutige Effloreszenzen. Das ist recht eindrücklich. Der Juckreiz ist für die betroffenen Kinder ein Major-Symptom. Also das ist wirklich relevant.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Schultz?

**Frau Schultz:** Es gibt also eigentlich keine Patienten, die diese Erkrankung haben, die keinen Pruritus irgendwann aufweisen. Ist das richtig?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** So habe ich es verstanden.

**Herr Prof. Dr. Lohse (DGVS):** Das würde ich so sehen und gerne ergänzen: Juckreiz ist ein Schmerz. Das geht über Schmerzfasern. Die meisten dieser Patienten haben wirklich stärkste Schmerzen, wie Frau Pfister das gerade für die Säuglinge erläutert hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Die Frage war beantwortet, Frau Schulz.

**Frau Schultz:** Ja, vielen Dank. Ich würde gerne eine zweite Frage anschließen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte.

**Frau Schultz:** Danke schön. Wir haben am Anfang die Dosierung thematisiert, die in der Studie nicht dem entspricht, was in der Fachinfo steht, gerade für die Kinder unter fünf Jahren. Ich würde gerne den pU fragen, wie er zu dieser Dosierung gekommen ist, warum in der Studie für die Kinder eine andere Dosierung als in der Fachinformation durchgeführt wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wer macht das für den pU? – Herr Dr. Schwenke, bitte.

**Herr Dr. Schwenke (Mirum Pharmaceuticals):** Es ist immer genau umgekehrt. Man startet erst mit der Studie und darauf basierend wird die Fachinformation definiert. Von daher wurde in der Studie eine Dosierung entsprechend der Vorinformation festgelegt. Die Dosierung wird in der Studie verwendet, und danach schaut man sich an, wie die Ergebnisse sind. In diesem Fall war es so, die Patienten unter fünf Jahren wurden im Regelfall auch zur höchsten Dosierung hochdosierte und anschließend bewertet, ob jeder Patient auch unter fünf Jahren auf die höchste Dosis titriert werden muss oder nicht.

Man sieht, dass das Ansprechen schon in den ersten Wochen, wo es noch in der Titrationsphase ist, stabil und konsistent ist, und auch, dass die Reduktion der sBA, der Säuren, die man als Surrogatparameter sehen kann, schon ab der ersten Messung so weit herunter und auf einem Plateau ist, dass man bei der Wirksamkeit keine Einschränkungen zu erwarten hat. Auf der anderen Seite gibt es – Herr Hecken hat es am Anfang angesprochen – die Thematik mit dem Propylen, dass hier aus Sicherheitserwägungen, um mögliche Schäden zu vermeiden, von der EMA die halbe Dosierung als Dosierung für die unter Fünfjährigen festgelegt wurde, ohne dass man erwarten muss, dass die Wirksamkeit dadurch beeinträchtigt wird, zumindest wenn man sich die Verlaufskurven anschaut, die im Dossier sind, wo die Effekte wirklich sofort heruntergehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schwenke. – Frau Schultz?

**Frau Schultz:** Danke für Ihre Ausführungen dazu. Ich würde gern meine letzte Frage anschließen wollen, und zwar an die Fachgesellschaft bzw. die Klinikerinnen und Kliniker. Es ist eher eine grundsätzliche Frage, in welchem Alter die Symptome auftreten. Sie haben gesagt, dass das zwischen den Typen differenziert, aber darauf aufbauend, wie groß der Anteil der Patienten ist, die das Erwachsenenalter erreichen und weiterhin eine medikamentöse Therapie erhalten, oder auch im jugendlichen Alter. Vielleicht können Sie ausführen, wie da der Anteil ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte darauf antworten? Herr Lohse oder Frau Pfister?

**Frau PD Dr. Pfister (Kinderklinik der MHH, Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Lebertransplantation):** Vielleicht darf ich anfangen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte.

**Frau PD Dr. Pfister (Kinderklinik der MHH, Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Lebertransplantation):** Man muss sagen, das sind alles seltene Erkrankungen. Das sind keine großen Patientenzahlen. Wir sind ein großes Zentrum und diagnostizieren einzelne Patienten pro Jahr – es geht hier nicht um eine große Patientengruppe –, und das sind sehr heterogene Krankheitsbilder. Die schwersten Phänotypen lernen wir in der Regel in den ersten Lebenswochen kennen. Die Kinder werden in der zweiten, dritten, vierten Lebenswoche mit einem sichtbaren Ikterus und den entsprechenden Problemen zugewiesen, teilweise schon mit Vitamin-K-Mangelblutung und solchen Dingen. Wir lernen aber auch Kinder in höheren Lebensmonaten oder Lebensjahren kennen. Es ist eine heterogene Klientel. Aber ich muss sagen, wir sind hier absolut im Bereich der seltenen Erkrankungen.

Wie viele werden erwachsen? Bisher muss man sagen, der Großteil derer, die wir in der Kinderklinik betreuen, ist transplantationspflichtig gewesen. Das heißt, die meisten Patienten, die wir bisher betreut haben, sind transplantiert und werden dann ins 18. Lebensjahr als Transplantpatienten gegeben. Von daher haben wir leider bisher keine große Anzahl an Patienten, die mit eigener Leber überlebt haben und erwachsen werden. Das wird im Bereich der Erwachsenen eine andere Klientel sein. Aber so sieht das bei uns aus.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Pfister. – Herr Professor Lohse.

**Herr Prof. Dr. Lohse (DGVS):** Dennoch gibt es einzelne, die das Erwachsenenalter erreichen, insbesondere diejenigen, die eine Gallendiversionsoption hatten, was wahrscheinlich das chirurgische Äquivalent dessen ist, was wir hier als Medikament diskutieren. Es gibt durchaus Patienten, die ohne Lebertransplantation 30, 40 Jahre alt werden. Hinzu kommt, und insofern relativiere ich meine Antwort mit „null Patienten entwickeln Juckreiz“ ein wenig. Frau Pfister hat erläutert, dass das ein heterogenes Krankheitsbild ist, bei dem wahrscheinlich noch neue Mutationen hinzukommen werden. Wir diagnostizieren manche Fälle auch erst im Erwachsenenalter, die eine besonders milde Ausprägung und nicht zwangsläufig einen Juckreiz haben. Nach der jetzigen Datenlage würde man sagen, für diese Patienten gibt es keine Indikation, dieses Medikament oder sein Pendant schon einzusetzen. Dafür müsste man Daten abwarten, die auf den eigentlichen Krankheitsverlauf und nicht nur auf die Symptome zielen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Lohse. Ich frage Frau Schultz, ob die Frage beantwortet ist.

**Frau Schultz:** Ihre Ausführungen waren sehr hilfreich. Haben Sie konkretere Zahlen, wie viele Patienten, die Sie gerade erwähnt haben, Herr Lohse, erwachsen bzw. erst dann entdeckt werden?

**Herr Prof. Dr. Lohse (DGVS):** Ich fürchte – das hat Frau Pfister erläutert – die Zahlen liegen nicht vor. Das hat auch mit unserer Dokumentation von Krankheitsbildern epidemiologisch in Deutschland zu tun, wie Sie wissen, sodass wir da keine zuverlässigen Zahlen haben. Das sind bisher sehr geringe Patientenzahlen, und es ist auch nicht zu erwarten, dass diese Zahl wesentlich ansteigen wird. Das ist zweistellig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Lohse. – Herr Professor Neubauer vom pU dazu.

**Herr Prof. Dr. Neubauer (Mirum Pharmaceuticals):** Wir haben uns aus epidemiologischer Sicht auch einige Gedanken dazu gemacht. Wenn Sie ins Dossier schauen, sehen Sie, durch diese vielen verschiedenen Subtypen, die wieder verschiedene Genetiken haben, ist es einfach

eine sehr große Variabilität. Insgesamt ist es, wie klargeworden ist, eine sehr seltene Erkrankung, sodass wir da eine große Zufallsschwankung haben und uns schwer tun, die Sachen trotz guter Registerdaten gut greifbar zu machen. Aber es ist doch eine seltene Erkrankung, die im Kindesalter auftritt. COMP hat hier geschrieben „Most affected subtypes do not survive beyond 20 years of age“, aber natürlich mit eigener Leber. – Das insofern nur zur Einordnung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Neubauer. – Frau Schultz, sind Ihre Fragen jetzt beantwortet?

**Frau Schultz:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann habe ich jetzt Herrn Fischer, anschließend Frau Bickel und Frau Teupen. Herr Fischer von der FB Med, bitte.

**Herr Fischer:** Ich habe zwei Fragen, eine an die Kliniker und eine an den pU. Vielleicht zuerst die Frage an die Kliniker: Wir haben schon über die Gesamtpopulation versus diese PFIC-Population, die eingeschränkte Population gesprochen. Aus der PFIC-Population sind solche ohne bekannte Variante oder ohne vorherige Operationen ausgeschlossen. Da ist meine Frage, weil man da vielleicht weniger Wirksamkeit erwartet: Wie wird damit in der Versorgung umgegangen? Wird bei diesen Patienten trotzdem erst einmal eine Therapie mit Maralixibat versucht? Oder sagt man generell, da erwartet man wenig, deshalb macht man das erst gar nicht?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Fischer. Wer möchte antworten? Herr Lohse oder Frau Pfister? – Frau Pfister, bitte.

**Frau PD Dr. Pfister (Kinderklinik der MHH, Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Lebertransplantation):** Wir machen grundsätzlich genetische Diagnostik. Wenn uns die Kinder zugewiesen werden, schließen wir erst einmal andere Sachen aus, Gallengangatresie usw. Es ist ein breites Feld, was ein neonataler Ikterus sein kann. Es gibt viele Differenzialdiagnosen. Das Erste ist, diese Sachen, die akute Konsequenzen haben, auszuschließen – beispielsweise braucht die Gallengangatresie eine spezifische Kasai-Operation –, auch Alpha-1-Antitrypsin-Mangel usw. Dann schauen wir, wie es den Kindern geht.

Wir machen bei uns immer eine hohe Genomdiagnostik. Wir schauen im ganzen Genom und haben die Hoffnung, dass wir neue Varianten finden und klassifizieren die genau. Wir würden nur dann einen Therapieversuch machen, wenn das Kind einen schwersten Juckreiz hat – Dinge wie Alpha-1-Gallengangatresie sind ausgeschlossen – und warten dann noch auf den Befund der Genetik. Ich würde sagen, 90 Prozent unserer PFIC-Patienten haben zum Therapiebeginn schon eine gesicherte genetische Diagnose. Nur sehr selten beginnen wir, bevor diese gesichert ist, und nehmen zeitgleich eine Genetik ab. Wenn das Kind nicht anspricht, wird das beendet. Wir machen einen maximalen Therapieversuch von wenigen Wochen, maximal drei Monate. Sonst würde die Therapie beendet, auch bei Nichtansprechen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Pfister. – Herr Professor Lohse.

**Herr Prof. Dr. Lohse (DGVS):** Ja, ergänzend: Völlig klar, wie Frau Pfister sagt, heutzutage gehört eine Sequenzierung zur Diagnostik dazu, und das ist zum Glück jetzt besser erstattungsfähig geworden. Insofern würden wir das grundsätzlich machen. Aber es gibt Patienten, die aufgrund einer Cholestase einen ausgeprägten Juckreiz haben, die keine genetische Diagnostik hat. Das ist ein Krankheitsbild, das wir mehr im Erwachsenenalter sehen, wo man aus pathophysiologischen Gründen, auch wenn es nicht in der Zulassung steht, diese Medikamentenklasse ausprobieren würde, aus der gleichen Überlegung, die die Grundlage für das jetzige Gespräch ist. Die Gallensäuren und die Cholestase sind die pathophysiologische Ursache des quälenden Juckreizes. Solange Gallensäuren in das Darmlumen sezerniert werden, kann ich mit diesen IBAT-Inhibitoren die Symptomatik mit hoher Wahrscheinlichkeit verbessern. Wie Frau Pfister sagt, würde man dann einen

Therapieversuch machen und wenn er eine deutliche symptomatische Besserung hat, das Medikament dort auch über die Zulassung hinaus einsetzen wollen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Lohse. – Herr Fischer wieder.

**Herr Fischer:** Wenn ich dazu eine kurze Rückfrage oder eine ergänzende Frage stellen darf: Im EPAR ist dazu ausgeführt, dass die Interpretation genetischer Testresultate nicht immer hundertprozentig ein vollständiges Fehlen eines BSEP-Proteins erlaubt. Wie trennscharf ist da die genetische Diagnostik überhaupt? Wie scharf kann man solche Patienten herausfiltern?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte antworten? – Frau Pfister, bitte.

**Frau PD Dr. Pfister (Kinderklinik der MHH, Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Lebertransplantation):** Das Wissen wächst sehr exorbitant. Vor zehn Jahren sind sie noch rein klinisch diagnostiziert worden. Es ist praktisch monatlich so, dass neue Varianten, neue Gene detektiert werden. Es gibt natürlich die ganz eindeutigen. Wir machen das nach ACMG-Kriterien, Klasse 4-, Klasse 5-Varianten. Da ist ganz klar beschrieben wie auch publiziert: Genotyp-, Phänotyp-Korrelation eindeutig. Das sind für uns die gesicherten. Dann gibt es eine Gruppe von diesen sogenannten VUS. Das heißt, Varianten jetzt noch unklarer Signifikanz. Da versuchen wir in einem großen Konsortium, vom BMBF gefördert funktionelle Untersuchungen zu machen. Wir forschen intensiv und versuchen, die Varianten, die Sie ansprechen, die noch unklar sind, funktionell zu charakterisieren, um sie definitiv zu sichern. Aber es gibt eine inzwischen zunehmend größere Datenbank mit ganz eindeutigen Varianten, wie international publiziert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Pfister. – Herr Lohse, Ergänzung oder Haken dran?

**Herr Prof. Dr. Lohse (DGVS):** Ich stimme dem zu und würde sagen, es sind wenige Fälle, bei denen wir nicht eine genetische Antwort haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Fischer weiter.

**Herr Fischer:** Vielen Dank. Die Antworten waren sehr hilfreich. Jetzt die zweite Frage an den pU, die ich angekündigt habe: Dabei handelt es sich um die vorhin angesprochenen Schlafstörungen, die anhand dieses EDQ-Tagebuchs erfasst oder erhoben worden sind. Sie haben gesagt, dass generell oder prinzipiell eigentlich im (akustisch unverständlich)-Bericht alle befragt worden sind. Aus den Unterlagen geht aber hervor, dass der für die Patientinnen und Patienten ab neun Jahren nur im Selbstbericht erhoben worden ist, also nicht betreuerberichtet. Vielleicht können Sie das klarstellen. Zum anderen gleich die zweite Frage zu den Daten: Den EDQ, die Schlafstörungen, haben Sie für die Gesamtpopulation nicht nachgereicht, genau wie die leberassoziierten Ereignisse. Vielleicht können Sie kurz dazu ausführen und berichten, wie die Ergebnisse waren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Herr Schwenke, machen Sie das?

**Herr Dr. Schwenke (Mirum Pharmaceuticals):** Ich fange einmal an. Zum EDQ Gesamtpopulation, zu den Schlafstörungen: Das sind nur knapp zwei Drittel der Patienten, für die es Daten gibt. Deshalb sind es unter 70 Prozent. Dementsprechend haben wir es nicht dargestellt und dann auch für die Gesamtpopulation nicht dargestellt, weil es da genauso aussieht. Auch da sind es unter 70 Prozent, für die wir Daten vorliegen haben, sodass wir keine interpretierbaren Ergebnisse liefern können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schwenke. Wer möchte ergänzen? Niemand? – Das war auch aus meiner Sicht alles. Herr Fischer, Nachfrage oder Haken dran?

**Herr Fischer:** Vielleicht noch eine Information zu den leberassoziierten Ereignissen in der Gesamtpopulation.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann dazu etwas sagen?

**Herr Dr. Schwenke (Mirum Pharmaceuticals):** Für die Gesamtpopulation kann ich dazu im Moment nichts sagen, weil es in der Tabelle nicht aufgeführt war. Deshalb haben wir uns das nicht angeschaut. Es gab relativ wenige leberassoziierte Effekte, sowohl in der PFIC-Hauptkohorte als auch in der kleinen, sodass ich nicht davon ausgehe, dass für die Gesamtpopulation etwas anderes herauskommt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schwenke. – Herr Fischer?

**Herr Fischer:** Danke schön, das waren meine Fragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Mich würde interessieren, ob durch die langfristige Gabe von Maralixibat aufgrund des Wildmechanismus die Lebertransplantationen verhindert werden könnten. Wie schätzen Sie das als Kliniker ein? – Das ist meine erste Frage. Dann habe ich weitere Fragen, wenn ich darf.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wer möchte beginnen? – Herr Lohse oder Frau Pfister? – Ich hatte es so verstanden, nach derzeitigem Erkenntnisstand nicht, sondern dass eher Symptome gelindert werden. Aber bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Lohse (DGVS):** Ich glaube, da werden wir zum Spekulieren verlockt. Das wissen wir einfach noch nicht. Das könnte sein, weil die Gallendiversionsoption anscheinend auch diesen positiven Einfluss haben kann, der eine Transplantation zumindest nach hinten herschiebt. Aber da brauchen wir solidere Daten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Dr. Pfister, sehen Sie das genauso?

**Frau PD Dr. Pfister (Kinderklinik der MHH, Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Lebertransplantation):** Das ist natürlich die große Hoffnung. Wir haben einzelne Kinder. Wir haben ein Kind – das werden wir jetzt publizieren –, das einen Leberumbau hatte, bei dem sich unter einer Therapie mit IBAT die Leber histologisch normalisiert hat. Das sind die Hoffnungen, die wir haben. Aber wir haben noch nicht die Langzeitdaten, um Ihnen zu beantworten, was nach 10 oder 15 Jahren ist, weil es die Präparate noch nicht so lange gibt. Aber klar, die Hoffnung ist die Vermeidung von Lebertransplantation.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Die Nutzenbewertung umfasst auch die RISE-Studie für die kleineren Patienten. Nach unserem Kenntnisstand hat der EPAR einen anderen Datenschnitt als den, den Sie eingereicht haben. Vielleicht könnten Sie dazu noch etwas sagen. Wir haben hier nur vier Patienten, und im EPAR ist, glaube ich, von zehn Patienten berichtet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Schwenke, bitte.

**Herr Dr. Schwenke (Mirum Pharmaceuticals):** Es gibt einen Studienreport, einen Interimsreport über die vier Patienten. Die RISE-Studie, stelle ich einmal vorweg, ist eine Studie über Alagille und PFIC. Das heißt, da sind Alagille- und PFIC-Patienten eingeschlossen. Wir haben uns für dieses Dossier nur die PFIC-Patienten angeschaut. Das sind in der Interimsanalyse vier gewesen, die sind auch initial mit dem CTD bei der EMA eingereicht worden. Dann gab es auf Anforderung der EMA noch einen weiteren Datenschnitt, bei dem insgesamt zehn Patienten in der Analyse waren, und die Zehn-Patienten-Ergebnisse sind in der Stellungnahme nachgereicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schwenke. – Frau Bickel?

**Frau Bickel:** Ich habe noch eine Nachfrage, und zwar bezüglich der Körpergewichtszunahme unter Maralixibat. Es ist so, dass die Fachberatung Medizin jetzt zumindest für die PFIC-Population zwar einen statistisch signifikanten Unterschied gesehen hat, aber auf der

Grundlage von Hedges' g die klinische Relevanz zumindest nicht nachgewiesen sieht. Die Frage ist: Verwendet man Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz oder nicht?

Dann noch eine Frage an die Kliniker: Es gab hier einen Mittelwertunterschied von 0,23 zwischen der PFIC-Population zwischen Maralixibat und Placebo anhand des Z-Scores. Sehen Sie diesen Unterschied als klinisch relevant an?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Bickel. Wer möchte dazu etwas sagen? – Frau Pfister oder Herr Lohse? Frau Pfister, bitte.

**Frau PD Dr. Pfister (Kinderklinik der MHH, Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Lebertransplantation):** Ich kann gern etwas dazu sagen. Um Ihre Frage richtig zu verstehen: Sie fragen einmal nach der Dosierung, wie reagieren wir bei Körpergewichtszunahme des Kindes, und einmal wollen Sie etwas zum Z-Score wissen? Können Sie das noch einmal kurz sagen?

**Frau Bickel:** Nein, dann habe ich mich missverständlich ausgedrückt. Mir geht es um die klinische Einschätzung, ob Sie die Änderung des Z-Scores, die sich unter Maralixibat gezeigt hat, als klinisch relevant einstufen. Zwischen Maralixibat und Placebo zeigt sich eine Mittelwertdifferenz von 0,26 im Z-Score. Die Baseline schwankte zwar ein wenig, aber die Frage ist, ob der Unterschied zwischen den beiden, die gemessen wurden, aus Ihrer Sicht klinisch relevant ist. Es ist immer die Frage, welche klinische Relevanz, welche Grundlage wir zugrunde legen.

**Frau PD Dr. Pfister (Kinderklinik der MHH, Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Lebertransplantation):** Ja, unbedingt. Das ist für uns relevant. Vor allem hoffen wir im Langzeitverlauf darauf. Wir haben bisher nur über Transplantation gesprochen, aber die Patienten sind zum Beispiel im Erwachsenen- und im späteren Alter alle kleinwüchsig. Auch das ist eine Morbidität, die die haben. Ganz klar: Die Verbesserung des Z-Scores ist ein relevanter Parameter für diese Patienten. Ja, das ist für uns ganz klar relevant. Wir erwarten mit zunehmendem Alter, dass der Effekt noch größer wird, was wahrscheinlich unter anderem damit zu tun hat, dass die Kinder besser wachsen und gedeihen, wenn sie überhaupt Ruhephasen haben. Sie haben durch diese permanente Unruhe und die Schlafstörungen einen unglaublichen Energieverbrauch. Sie sind sehr schlecht ernährbar, weil sie praktisch die ganze Zeit unruhig sind und sich rappeln. Daher ist der Z-Score ganz klar für uns relevant.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Lohse, haben Sie dazu eine Anmerkung?

**Herr Prof. Dr. Lohse (DGVS):** Das ist eine primär pädiatrische Fragestellung, aber vielleicht ein kleines Wort der Vorsicht, dass man mit sekundären Endpunkten vorsichtig sein muss, wenn das nicht der primäre Endpunkt war. Aber die klinische Erwartung ist absolut die, die Frau Pfister geäußert hat, dass es zu einer besseren Ernährung, einem besserem Wachstum führt. Wir wissen noch nicht genau, haben aber Vorerfahrungen durch diese Gallendiversionsoperation, wie das mit der ausreichenden Kalorienzufuhr ist, wenn Fette nicht resorbiert werden können, weil die Gallensäureresorption gestört ist. Dafür gibt es aber gute Lösungen, die wir über die Jahrzehnte mit den Gallendiversionsoperationen gesammelt haben. Klar erwarten wir eine Besserung der körperlichen Entwicklung und des Wachstums durch diese Medikamentenklasse.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Lohse. – Herr Schwenke, Sie haben sich dazu gemeldet.

**Herr Dr. Schwenke (Mirum Pharmaceuticals):** Genau. Vielleicht noch einmal kurz zur Methodik und zu den Analysen: Wir sehen sowohl in der PFIC-Hauptkohorte als auch in der Gesamtpopulation signifikante Vorteile. In der Gesamtpopulation sind die auch bezüglich des Hedges' g patientenrelevant. Das heißt, da überspringen wir die 0,2. Was wir da sehr schön sehen, ist der Effekt des Stichprobenumfangs. Das heißt, die Gesamtkohorte mit einem sehr

ähnlichen Effekt zeigt mit der größeren Patientenpopulation eine kleinere Streuung, und dann schaffen wir auch die Grenze von 0,2.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schwenke. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ich habe eine weitere Frage: Es geht um die Lebensqualität. Herr Schwenke, Sie haben eben bezüglich der Fatigue ausgeführt, dass die Rücklaufquoten nicht ausreichend waren. Beim PedsQL hat die Fachberatung Medizin einen ähnlichen Kritikpunkt angeführt. Ist das im Rahmen der Stellungnahme ausgeräumt worden? Vielleicht könnten Sie dazu auch noch etwas zu sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (Mirum Pharmaceuticals):** Bei der Lebensqualität ist es so: Für den Fatigue-Fragebogen ist die Rücklaufquote wie gesagt nicht hoch genug, aber für den PedsQL-Gesamtscore ist die Rücklaufquote hoch genug. Hier sehen wir unter anderem wegen des kleinen Stichprobenumfangs numerische Vorteile, aber keine statistisch signifikanten Unterschiede. Numerisch sieht man da Vorteile, die sich unter anderem wegen des Stichprobenumfangs nicht signifikant zeigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schwenke. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Teupen und Herrn Kulig von der FB Med. – Frau Teupen, PatV, bitte.

**Frau Teupen:** Ich glaube, die meisten Fragen hat Frau Bickel schon gestellt, aber wir würden vielleicht an die Kliniker noch einmal klar formulieren, dass diese Effekte, die wir beim Z-Score sehen, für Sie klinisch und insbesondere patientenrelevant sind. – Das ist klares Nicken von Ihnen. Vielen Dank, das ist uns sehr wichtig gewesen. Dann bin ich auch schon fertig. Alles ist geklärt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wir protokollieren Nicken bei Herrn Professor Lohse und Frau PD Dr. Pfister. – Herr Kulig von der FB Med.

**Herr Kulig:** Ganz kurz eine kleine Bemerkung, insbesondere an Sie, Herr Schwenke, wegen dem Hedges' g: Der Punktschätzer geht über 0,2, weil wir wie bei anderen Effektgrößen, ob es relatives Risiko ist, auch das Konfidenzintervall betrachten, und das ist mit 0,01 nicht über dieser Grenze. Es ist lediglich der Punktschätzer, der über der Grenze ist. Das nur zur Richtigstellung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Schwenke zur Replik.

**Herr Dr. Schwenke (Mirum Pharmaceuticals):** Auch da noch mal zur Richtigstellung: Die Mittelwertdifferenz, die SMD für das Gewicht oder für die Änderung im Gewicht für die Gesamtpopulation liegt bei 0,63, unteres Konfidenzlimit 0,21; also sowohl signifikant als auch im relevanten Bereich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kulig, wieder Replik darauf, oder nehmen Sie das?

**Herr Kulig:** Ich habe die Gesamtpopulation auch angeschaut. Wenn das für das eine so ist, dann kann das auch möglicherweise so sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Danke schön. – Frau Schultz, GKV, bitte.

**Frau Schultz:** Sie haben gerade die Effekte in der Körpergröße und das Gewicht angesprochen. Ich würde gerne eine Einschätzung hören, welche Änderung eigentlich für Sie klinisch relevant ist. Bisher haben Sie nur ausgeführt, dass die Änderung klinisch relevant sei. Ich würde gerne wissen, welche Änderung Sie als klinisch relevant betrachten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wer möchte antworten? – Frau Pfister, bitte.

**Frau PD Dr. Pfister (Kinderklinik der MHH, Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Lebertransplantation):** Letztendlich sind beide relevant. Wir wissen, das Gewicht korreliert mit den Komplikationen und mit dem Kurzfristigen, und die Endkörperlänge ist natürlich langfristig. Wenn Sie als Erwachsener 1,55 Meter oder 1,70 Meter Endlänge haben, gibt es relevante Unterschiede in der Lebensqualität und insgesamt des Zustandes. Das heißt für kritisch kranke Säuglinge ist das A und O, dass das Kind gedeihen kann und zunimmt, ausreichend Kalorien überhaupt resorbieren kann und ausreichende Ruhephasen hat. Für das Längerfristige korreliert dann sekundär sozusagen die Körperlänge, und das sind im Endeffekt die Endgröße und das Relevante für die Patienten als junge Erwachsene.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Schulz.

**Frau Schultz:** Ich würde gerne nachfragen. Sie haben gesagt, Gewicht und Größe sind beide relevant, aber ich würde gerne wissen, ab wann Sie von einer klinisch relevanten Änderung ausgehen.

**Frau PD Dr. Pfister (Kinderklinik der MHH, Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Lebertransplantation):** Es gibt die Perzentilen. Es gibt den Z-Score; jede Annäherung. In der Regel sind die Kinder alle außerhalb der Altersperzentilen, also unter der Dreierperzentile, wenn wir sie kennenlernen, und haben dann vor allem – das ist das höher Problematische – eine Gewichtsstagnation, Kopfumfangstagnation und die Annäherung überhaupt, dass man die altersgerechten Perzentilen vom Kopfumfang, von Länge und Gewicht – Über den Kopfumfang haben wir noch nicht gesprochen. Das relevante Ziel für uns ist, den altersgemäßen Normbereich oder zumindest die genetische Zielgröße zu erreichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Pfister. – Herr Lohse, genauso?

**Herr Prof. Dr. Lohse (DGVS):** Ja, das ist eine pädiatrische Fragestellung. Das überlasse ich ganz Frau Pfister.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Alles klar. – Frau Schultz?

**Frau Schultz:** Vielen Dank. Das war jetzt schon konkreter. Das heißt, für Sie ist eigentlich relevant, dass die Patientinnen und Patienten die altersgerechte Normgröße erreichen. Das ist eigentlich der relevante Faktor.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Fischer, dann Frau Bickel und Frau Teupen. Danach müssen wir Schluss machen.

**Herr Fischer** Ich schlage mit einer kleinen Frage auch in die Kerbe des Körpergewichts und der Körpergröße, weil wir zu Studienbeginn gewisse Unterschiede zwischen den Gruppen sehen, also in den Baseline-Werten zwischen der Maralixibat-Gruppe und der Placebo-Gruppe. Ist unter Maralixibat vielleicht möglicherweise ein schnelles Aufholen eines Unterschiedes zu beobachten? Oder inwiefern kann man überhaupt Aussagen treffen zur Körpergröße, zu Körpergewicht, zu Änderungen in einer relativ kurzen Studie, ich glaube, die MARCH-PFIC, war 24 Wochen lang.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Fischer. – Wer kann oder möchte dazu etwas sagen?

**Frau PD Dr. Pfister (Kinderklinik der MHH, Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Lebertransplantation):** Ich würde etwas vorsichtig dazu sagen: Es ist eine sehr heterogene Gruppe, und in der Marge sind sehr verschiedene genetische Grunderkrankungen. Wir haben, wenn wir über das Längenwachstum von Kindern reden wollen, trotzdem einen relativ kurzen, wenn auch relevanten Zeitraum. Das heißt, die Effekte, was nachher aufholbar ist, ist vor allem die Endgröße. Das, was einen Patienten interessiert, ist im Endeffekt die Endgröße, wenn die Epiphysenfugen zu sind. Dazu können wir noch nichts sagen. Wir wissen bei diesen seltenen Erkrankungen auch nicht – Wir haben früher immer gedacht, die Patienten haben einen genetischen Minderwuchs oder Kleinwuchs. Wir wissen nicht, ob sie, wenn sie von klein auf behandelt werden – früher gab es keine kurative Therapie – die genetische Zielgröße

erreichen können oder ob ein Teil dieser Erkrankung extrahepatisch ist, sodass das nicht komplett erreichbar ist. Das wissen wir einfach noch nicht. Aber wie gesagt, es ist eine sehr heterogene Gruppe und zumindest für das Längenwachstum relativ kurze Zeiträume. Trotzdem sehen wir einen Effekt des Annäherns der Z-Werte, und das ist etwas, was für uns aus klinischer Sicht relevant ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Fischer, ist die Frage beantwortet?

**Herr Fischer:** Die Frage ist beantwortet. Ich habe noch eine weitere Frage, glaube aber, dass zu dem Thema jetzt noch zwei weitere Fragen kommen könnten. Deshalb würde ich Frau Bickel oder Frau Teupen vorlassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann Frau Bickel und anschließend Frau Teupen.

**Frau Bickel:** Vielen Dank erst einmal für Ihre klinische Einschätzung. Ich habe vernommen, dass es das Ziel ist, dass die in den Normbereich kommen, aber es war hier eine 30-wöchige oder 26-wöchige Studie, und vor dem Hintergrund ist es wahrscheinlich nicht zu erwarten, dass die sofort wieder in den Normbereich kommen. Das ist nicht realistisch, aber sie nähern sich zumindest an. Das zur Bestätigung, nicht, dass da eine Erwartung geweckt wird, dass die innerhalb eines halben Jahres in den Normbereich kommen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel hat um Feststellung gebeten. Ich gehe davon aus, dass Sie das bestätigen, Frau Pfister.

**Frau PD Dr. Pfister (Kinderklinik der MHH, Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Lebertransplantation):** Das kann ich bestätigen. Ganz kurz zum Beispiel insgesamt bei Lebertransplantationen: Es braucht sechs Monate, bis die Kinder anfangen, Aufholwachstum zu zeigen. Das dauert natürlich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Frau Bickel?

**Frau Bickel:** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Teupen und abschließend Herr Fischer.

**Frau Teupen:** Ich muss auch noch einmal fragen. Sie merken schon, wie wichtig das ist. Frau Pfister, Sie haben gerade gesagt, jeder Effekt der Annäherung ist patientenrelevant. Ist das richtig? Sie merken schon, es geht um Kleinigkeiten.

**Frau PD Dr. Pfister (Kinderklinik der MHH, Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Lebertransplantation):** Ja, das ist richtig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Fischer.

**Herr Fischer:** Ich würde zu der Studie RISE eine Frage stellen. Da wurde dieses Kratztagebuch, dieses ItchRO, erhoben. Da war aber das Problem ... (akustisch unverständlich)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Man hört Sie nicht mehr.

**Herr Fischer:** Hört man mich jetzt wieder? Ich versuche, laut zu sprechen. Es geht um das Juckreiz-Kratztagebuch in der Studie RISE. Das wurde nicht von Anfang an erhoben, sondern erst mit dem Protokoll-Amendment im Nachhinein implementiert. Können Sie etwas dazu sagen, wie viele Patientinnen und Patienten, wie viele der Daten vorliegen, die mit dem Protokoll-Amendment eingeschlossen waren, wo der ItchRO schon erhoben oder da war?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Schwenke, das müsste etwas für Sie sein.

**Herr Dr. Schwenke (Mirum Pharmaceuticals):** Da müsste ich in der Tat einmal schauen. Der wurde nachträglich implementiert. Das ist richtig. Es liegt nicht für alle Patienten vor. Wir haben aber insgesamt sowieso nur zehn Patienten und eine einarmige Studie. Wir haben auch eine Non-Responder-Imputation, und bei dem Vergleich sehen wir für die zehn Patienten

einen positiven Effekt. Das heißt, der Punktschätzer, den wir in der Studie sehen, ist positiv. Das heißt, man sieht hier Verbesserungen im Pruritus. Viel mehr können wir dazu nicht sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Fischer?

**Herr Fischer:** Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Danke schön. – Es gibt keine weiteren Fragen mehr. Dann gebe ich dem pU die Möglichkeit, zusammenzufassen. Machen Sie das wieder, Herr Kolb?

**Herr Kolb (Mirum Pharmaceuticals):** Ja, gerne.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte.

**Herr Kolb (Mirum Pharmaceuticals):** Vielen Dank für Ihre Fragen und die Diskussion. Ich möchte noch einmal die für uns wichtigsten Punkte kurz zusammenfassen. Maralixibat ist eine wichtige neue Therapieoption für die Behandlung der seltenen schwerwiegenden pädiatrischen Lebererkrankung PFIC bei Patientinnen und Patienten ab drei Monaten. In hochwertigen Studien konnten beträchtliche und statistisch signifikante Verbesserungen in der Morbidität gezeigt werden. Insbesondere sind die deutlichen Effekte bei den patientenrelevanten Endpunkten Pruritus und vor allem auch körperliche Entwicklung hervorzuheben. Aus Sicht von Mirum ergibt sich in der Gesamtschau daraus ein beträchtlicher Zusatznutzen. Herzlichen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Kolb, für die Zusammenfassung. Herzlichen Dank an Ihr Team für die Beantwortung der Fragen. Danke auch an Frau PD Dr. Pfister und Herrn Professor Lohse für die Beantwortung der Fragen aus klinischer Sicht. Damit können wir diese Anhörung beenden. Wir werden das selbstverständlich zu wägen haben, was heute vorgetragen worden ist. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag, die Sie uns jetzt verlassen. Den Rest des Unterausschusses bitte ich, zur nächsten Anhörung in einer Minute wieder eingewählt zu erscheinen. Bis dahin. Tschüss.

Schluss der Anhörung: 11:02 Uhr