

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)
Maralixibat (Alagille-Syndrom, ≥ 2 Monate)

Vom 6. Juli 2023

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Maralixibat (Livmarli) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung	10
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	11
2.4	Therapiekosten	12
2.5	Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Maralixibat eingesetzt werden können	13
3.	Bürokratiekostenermittlung	14
4.	Verfahrensablauf	14

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln 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. Halbs. 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. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. 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

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Maralixibat am 15. Januar 2023 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 13. Januar 2023 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Maralixibat zur Behandlung des cholestatischen Pruritus bei Patienten mit Alagille-Syndrom (ALGS) ab dem Alter von 2 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 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 17. April 2023 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (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 G23-02) 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 Methoden¹ 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 des cholestatischen Pruritus bei Patienten mit Alagille-Syndrom (ALGS) ab dem Alter von 2 Monaten.

¹Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Maralixibat wie folgt bewertet:

Für Kinder, Jugendliche und Erwachsene ab einem Alter von 2 Monaten mit cholestatischem Pruritus bei Alagille-Syndrom liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Zur Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie LUM001-304 (**ICONIC**) sowie der Studie **MRX-801** vor. Darüber hinaus wird ergänzend die Studie **GALA-MRX-ALGS** vorgelegt.

Bei der Studie **ICONIC** handelt es sich um eine offene Langzeitstudie mit einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Absetzphase (RW-Phase) zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Maralixibat bei Kindern im Alter von 12 Monaten bis einschließlich 18 Jahren mit ALGS. Es wurden insgesamt 31 Patientinnen und Patienten mit anhaltendem Juckreiz (Tageswert > 2 im ItchRO-Tagebuch [maximal möglicher Tageswert = 4] für zwei aufeinanderfolgende Wochen im Screening-Zeitraum) in die Studie eingeschlossen. Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten Maralixibat, zunächst in einer offenen Dosisescalationsphase (bis zu 400 µg/kg/Tag²) über 6 Wochen und anschließend über 12 Wochen in stabiler Dosierung. Zu Woche 19 wurden die Patientinnen und Patienten randomisiert und erhielten über 4 Wochen (bis Woche 22) entweder Maralixibat (n = 13) oder Placebo (n = 16). Anschließend folgte erneut eine offene Behandlungsphase über 26 Wochen (bis Woche 48) mit stabilen Maralixibat-Dosierungen bis zu 400 µg/kg/Tag. Danach erhielten die Patientinnen und Patienten die Möglichkeit einer 52-wöchigen Behandlungsverlängerung und im Anschluss daran einer langfristigen Behandlung. Als primärer Endpunkt diente die Veränderung des Nüchtern-Serumgallensäuren (sBA)-Levels zu Woche 22 gegenüber Woche 18 bei Patientinnen und Patienten, die zuvor auf die Maralixibat-Behandlung angesprochen hatten. Darüber hinaus wurden weitere Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.

Bei der Studie **MRX-801** handelt es sich um eine offene unkontrollierte Phase-II-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Maralixibat bei der Behandlung von Säuglingen (< 12 Monate) mit cholestatischen Lebererkrankungen (PFIC oder ALGS). Die Studie gliedert sich in eine 6-wöchige Dosisescalationsphase, eine 7-wöchige Erhaltungsphase sowie eine Langzeitphase (mind. bis zu einem Alter der Patientinnen und Patienten von 12 Monaten). Da für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich Personen mit ALGS relevant sind, wird im Folgenden nur die ALGS-Kohorte (n = 8) der Studie berücksichtigt und dargestellt. Zum vorliegenden Interimsdatenschnitt vom 04.05.2022 wurde die 13-wöchige Kernstudie bereits von 7 Kindern abgeschlossen. Die mediane Behandlungsdauer liegt bei 137 Tagen. Als primärer Endpunkt diente die Sicherheit und Verträglichkeit von Maralixibat.

² Die eingesetzte Dosis von 400 µg/kg/Tag Maralixibatchlorid entspricht einer Dosis von 380 µg/kg/Tag Maralixibat als freie Base.

Darüber hinaus wurden auch Endpunkte zur Wirksamkeit von Maralixibat, nicht jedoch zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben

Bei der Studie **GALA-MRX-ALGS** handelt es sich um eine Untersuchung zur Langzeitbehandlung mit Maralixibat bei Patientinnen und Patienten mit ALGS im Vergleich zu einer externen Kontrollkohorte aus der GALA-Studie. Hierzu wurde ein indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator durchgeführt. Aufgrund methodischer Einschränkungen sowie der Tatsache, dass in der Interventionsgruppe über 60 % der Patientinnen und Patienten Maralixibat in einer nicht fachinformationskonformen Dosierung erhielten, wird der vorgelegte indirekte Vergleich nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Darüber hinaus ist der indirekte Vergleich auch aufgrund mangelhafter Angaben zur Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika (z. B. der Krankheitsschwere) und nichtverfügbarer Angaben zur Pruritus-Prävalenz in der Kontrollkohorte stark limitiert und kann nicht berücksichtigt werden.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der auswertbaren patientenrelevanten Endpunkte der Studien ICONIC und MRX-801 diskutiert. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die vergleichenden Daten aus der randomisierten Absetzphase der Studie ICONIC herangezogen. Die unkontrollierten Daten zu Woche 48 aus der Studie ICONIC sowie die unkontrollierten Daten der Studie MRX-801 werden lediglich ergänzend dargestellt.

Mortalität

Todesfälle wurden in Studien ICONIC und MRX-801 im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst. Es traten in beiden Studien keine Todesfälle auf.

Morbidität

Pruritus mittels Patiententagebuch (ItchRO)

Die Erhebung des Endpunktes Pruritus erfolgte in den Studien ICONIC und MRX-801 über das elektronische Patiententagebuch Itch Reported Outcome (ItchRO), welches morgens und abends ausgefüllt wurde, um mittels einer 5-Punkte-Likert-Skala den Schweregrad des Juckreizes während der Nacht bis zum Aufwachen bzw. während des Tages aufzuzeichnen. Der ItchRO kam in der Studie ICONIC sowohl in einer betruerberichteten (ItchRO(Obs)) als auch einer patientenberichteten (ItchRO(Pt)) Version zum Einsatz. Dabei wurde der ItchRO(Pt) von allen Patientinnen und Patienten ab 9 Jahren beantwortet oder bereits ab 5 Jahren, gegebenenfalls unter Hilfestellung durch die betreuende Person. In der Studie MRX-801 kam der ItchRO(Obs) zur Anwendung, allerdings liegen keine Ergebnisse für den vorgelegten Interimsdatenschnitt vor.

Die patientenberichtete Erfassung des Pruritus als ein belastendes Symptom beim Krankheitsbild ALGS wird als patientenrelevant erachtet. Eine durch Eltern bzw. eine Betreuungsperson berichtete Bewertung kann für jüngere oder kognitiv beeinträchtigte Kinder, die nicht in der Lage sind, den Fragebogen selbst auszufüllen, ebenfalls als patientenrelevant erachtet werden.

Waren die Mittelwerte der wöchentlichen Durchschnitte der Erhebung am Morgen (nächtlicher Pruritus) zu Baseline zwischen der Maralixibat- und der Placebo-Gruppe noch balanciert, zeigte sich bei der Erhebung zu Woche 18, Zeitpunkt der Randomisierung und Beginn der RW-Phase, ein etwas niedrigerer Wert im Placebo-Arm. Zu Woche 22 stieg der Wert dann im Placebo-Arm wieder fast auf den Ausgangswert zu Baseline an, während er in

der Maralixibat-Gruppe auf dem niedrigen Niveau verblieb. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant.

Primär werden die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Responderanalysen aus der RW-Phase für die Nutzenbewertung herangezogen. Es liegen sowohl Auswertungen zum Anteil der Personen, die einen wöchentlichen Durchschnittswert von ≤ 1 Punkt (Erhebung am Morgen, patienten- und betreuerberichtet) zu Woche 22 erreichten, als auch Auswertungen zum Anteil an Tagen mit einem Wert ≤ 1 Punkt (Erhebung am Morgen, patienten- und betreuerberichtet) vor. Bei Letzterem zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Maralixibat.

In den kontinuierlichen Auswertungen der unkontrollierten Daten über den gesamten Studienverlauf ist kein erneuter Anstieg des Pruritus bis Woche 48 zu verzeichnen.

Es verbleiben dennoch Unklarheiten hinsichtlich der Validierung des Erhebungsinstruments sowie keine Angaben zu fehlenden Werten.

Hinsichtlich des natürlichen Krankheitsverlaufs ist festzustellen, dass die betroffenen Patientinnen und Patienten unter schwerstem Pruritus leiden, der in der Regel nicht gut behandelbar ist. In der klinischen Praxis kann der Pruritus dazu führen, dass die Indikation für eine Lebertransplantation gestellt werden muss. Vor diesem Hintergrund hat im vorliegenden Anwendungsgebiet des Alagille-Syndroms die Linderung des Pruritus einen bedeutsamen klinischen Stellenwert, welcher bis jetzt aufgrund der unzureichenden Behandlungsmöglichkeiten nicht erreicht werden konnte.

Insgesamt können die vorgelegten Daten dennoch nur schwer in ihrer Bedeutung interpretiert werden, da sie keine Beurteilung im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf bei der vorliegenden Patientenpopulation ermöglichen. Grundsätzlich ist jedoch eine Linderung des Juckreizes in diesem Anwendungsgebiet als Therapieziel zu betrachten, da dieser die relevante Ausprägung des Alagille-Syndroms darstellt.

Zusammengenommen zeigt sich vorliegend durch die Gabe von Maralixibat eine relevante Reduktion des Pruritus in der RW-Phase im Vergleich zu Placebo, die in ihrem Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar ist.

Pruritus mittels der Klinischen Kratzskala

Der Juckreiz wurde im Rahmen der Studien ICONIC und MRX-801 auch 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 5 (= „Hautverstümmelung, Blutungen und Narbenbildung offensichtlich“) reicht.

Bei der Klinischen Kratzskala handelt es sich somit um ein weiteres Instrument mit einer anderen Operationalisierung zur Erfassung des Pruritus bzw. Pruritus-assoziiierter Symptome.

Es wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Informationen zur Entwicklung oder formalen Validierung der Klinischen Kratzskala vorgelegt. Die Klinische Kratzskala kann daher lediglich ergänzend dargestellt werden.

Responderanalysen, in denen die Veränderung in der RW-Phase der Studie ICONIC bewertet wird, liegen nicht vor. Die vorgelegte vergleichende Auswertung zwischen Maralixibat und

Placebo zu Woche 22 bezieht sich auf eine Veränderung gegenüber Baseline und nicht gegenüber Woche 18 (Beginn der RW-Phase) und kann daher nicht herangezogen werden.

Veränderung des Pruritus mittels PIC/CIC

Die Symptome Juckreiz bzw. Kratzen wurden im Rahmen der Studie ICONIC zusätzlich mit einer Abfrage zum Eindruck der Veränderung erhoben (*Patient Impression of Change* (PIC) bzw. *Caregiver Impression of Change* (CIC)). Es handelt sich jeweils um eine 7-Punkte-Skala zur wahrgenommenen Veränderung des Juckreizes bzw. Juckreiz-assoziierten Symptomen im Vergleich zum Juckreiz vor Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation. Der PIC sollte bei allen Personen ≥ 9 Jahre erhoben werden; der CIC sollte bei allen Studienteilnehmenden unabhängig vom Alter eingesetzt werden.

Beim PIC/CIC handelt es sich somit um ein weiteres Instrument mit einer anderen Operationalisierung zur Erfassung der Veränderung des Juckreizes bzw. Juckreiz-assoziiertes Symptome.

Da die Beurteilung der Veränderung mittels PIC/CIC jeweils im Vergleich zu Baseline erfolgte, liegen keine geeigneten Daten aus der RW-Phase vor.

Fatigue

Mit der PedsQL-Fatigue wurde in der Studie ICONIC ein Zusatzmodul des PedsQL (siehe Lebensqualität) zur Erfassung der Fatigue und Fatigue-assoziiierter Belastungen eingesetzt. Elternberichtete Versionen des Instruments existieren ab einem Alter von 2 Jahren. Bei Kindern und Jugendlichen ab einschließlich 5 Jahren konnte das Instrument zusätzlich in Selbsteinschätzung erhoben werden, gegebenenfalls unter Hilfestellung der betreuenden Person. Die Bezugsperiode der eingesetzten Versionen waren jeweils die vergangenen 4 Wochen.

Ausgewertet wurde die PedsQL-Fatigue anhand von Mittelwertdifferenzen im Vergleich zu Baseline bzw. zu Woche 18 für die RW-Phase. Responderanalysen unter Berücksichtigung einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite liegen nicht vor. In der RW-Phase zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in der Eltern- und der Kinderversion.

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.

In beiden Studien wurden die Körpergröße und das Körpergewicht als Parameter der körperlichen Entwicklung im Rahmen einer physischen Untersuchung bei jeder Visite erhoben und nach Alter und Geschlecht standardisiert. Für Kleinkinder unter 24 Monaten wurden die Wachstumskurven der WHO zur Ableitung der z-Scores herangezogen und ab einem Alter von 24 Monaten die Wachstumskurven des Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Für die Studie MRX-801 liegen allerdings keine Ergebnisse zur körperlichen Entwicklung für den Interimsdatenschnitt vor.

Für die Studie ICONIC erfolgte eine Auswertung über Mittelwertunterschiede im Vergleich zu Baseline. In allen anthropometrischen Parametern zur Erfassung der körperlichen Entwicklung

zeigten sich zu Studienbeginn deutlich negative Abweichungen von der Norm. Auswertungen einer Veränderung der körperlichen Entwicklung in der RW-Phase (Woche 22 gegenüber Woche 18) liegen nicht vor.

Anthropometrische Parameter zur körperlichen Entwicklung sind bei Kindern und Jugendlichen mit Alagille-Syndrom grundsätzlich patientenrelevant, jedoch kann der Endpunkt auf Basis der methodischen Limitationen in der vorliegenden Auswertung der einarmigen Daten nicht abschließend beurteilt werden.

Reduktion der Serumgallensäurekonzentration

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

Es konnten keine validen Angaben identifiziert werden, die zeigen, welche Auswirkungen eine bestimmte Veränderung in der Serumgallensäure (sBA)-Konzentration auf den cholestatischen Pruritus hat. Der sBA-Spiegel wird daher als nicht patientenrelevant eingestuft.

Der primäre Endpunkt der Studie ICONIC (mittlere Veränderung des nüchternen sBA-Spiegels zu Woche 22 gegenüber Woche 18 bei Personen, die zuvor auf die Maralixibat-Behandlung angesprochen hatten) wird in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt. Da der primäre Endpunkt nur Daten für eine Subpopulation der Studie ICONIC abbildet, wird zusätzlich der s-BA-Spiegel für die gesamte Studienpopulation ergänzend dargestellt.

Es zeigt sich hierbei ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Maralixibat.

Lebensqualität

Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)

Der PedsQL 4.0 erfasst die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen. Er besteht aus vier multidimensionalen Skalen (Physische Funktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion und Schulische Funktion) mit insgesamt 23 Items und drei Summenwerten: Gesamtscore, Summenwert der physischen Gesundheit, Summenwert der psychosozialen Gesundheit. Der Fragebogen besteht aus einer Likert-Skala von 1 bis 4 (1 = beste Funktion [nie] bis 4 = schlechteste Funktion [immer]). 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.

In der Studie ICONIC wurden in Abhängigkeit vom Alter der Testperson unterschiedliche Versionen des PedsQL-Kernmoduls für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt: Patienten- und Elternberichte für die Kernmodule 5- bis 7-Jährige, 8- bis 12-Jährige und 13- bis 18-Jährige sowie ein Kernmodul für Elternberichte für Kleinkinder in je einer Version für 1-12 Monate, 13-24 Monate und 2-4 Jahre.

Der PedsQL wurde anhand von Mittelwertdifferenzen im Vergleich zu Baseline bzw. zu Woche 18 für die RW-Phase ausgewertet. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen; weder in der Eltern- noch in der Kinderversion.

Nebenwirkungen

Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen aller UE in den unterschiedlichen Studienphasen vor. Laut SAP wurden nur die jeweils neu auftretenden oder sich verschlimmernden UE in einer Studienphase erfasst. Daraus folgt, dass die UE-Ergebnisse der RW-Phase nicht aussagekräftig sind, da sie UE, die sich bereits in den 18 vorangegangenen Behandlungswochen ereigneten, nicht enthalten. Insofern ist mit einer Verzerrung zugunsten des Maralixibat-Arms zu rechnen, da eine mögliche Verbesserung/Verringerung oder ein Ausbleiben von Nebenwirkungen im Placeboarm nicht erfasst wird. Daher werden für die Studie ICONIC ausschließlich die nicht-vergleichenden Ergebnisse der einarmigen Behandlungsphasen herangezogen. Für die Nutzenbewertung sind dabei die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten aggregierten Ergebnisse für alle UE, die unter Maralixibat $\leq 400 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ aufgetreten sind, relevant.

Es bleibt unklar, ob auf Basis der Bestimmungen im Protokoll ausreichend zwischen Symptomen der Grunderkrankung und Nebenwirkungen unterschieden werden konnte. Unter Berücksichtigung der vorliegenden Sicherheitsdaten in der RW-Phase ist jedoch anzunehmen, dass auch Symptomatik als UE gewertet wurde.

Für die Studie MRX-801 sind alle UE dargestellt, die unter Maralixibat auftraten, sowohl während der Auftitration als auch während der Erhaltungsphase.

Vor dem Hintergrund der Limitationen des vorgelegten Studiendesigns, des geringen Stichprobenumfangs und der Einschränkungen bei der Erhebung und Auswertung der Sicherheitsdaten hinsichtlich der Erfassung von Krankheitssymptomatik ist eine abschließende Beurteilung der Sicherheit von Maralixibat bei Kindern und Jugendlichen mit ALGS nicht möglich.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Maralixibat zur Behandlung des cholestatischen Pruritus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 2 Monaten mit Alagille-Syndrom (ALGS) liegen Ergebnisse aus der unkontrollierten Studie ICONIC zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen vor. Darüber hinaus liegen vergleichende Daten gegenüber Placebo aus der vierwöchigen randomisierten Absetzphase (RW-Phase) der Studie ICONIC zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vor. Für die unkontrollierte Studie MRX-801, welche Säuglinge in einem Alter von < 12 Monaten untersucht, wurden Ergebnisse zur Mortalität und zu den Nebenwirkungen vorgelegt. Der indirekte Vergleich GALA-MRX-ALGS kann für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden, da über 60 % der Patientinnen und Patienten in der Interventionsgruppe Maralixibat in einer nicht fachinformationskonformen Dosierung erhielten. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die vergleichenden Daten aus der randomisierten Absetzphase der Studie ICONIC herangezogen. Die vergleichende RW-Phase ist insgesamt jedoch zu kurz, um Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzens ableiten zu können.

Sowohl in der Studie ICONIC als auch in der Studie MRX-801 traten bis zu den jeweils betrachteten Datenschnitten keine Todesfälle auf.

In der Endpunktkategorie der Morbidität wird der Endpunkt Pruritus der Studie ICONIC für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Für den Endpunkt Pruritus zeigt sich in der RW-Phase ein statistisch signifikanter Vorteil von Maralixibat gegenüber Placebo in der

Operationalisierung „Anteil an Tagen mit einem Wert ≤ 1 Punkt“ sowohl im betreuerberichteten als auch im patientenberichteten ItchRO. Aufgrund des natürlichen Krankheitsverlaufs des Alagille-Syndroms, der mit starkem, anhaltendem und kaum therapierbarem Pruritus einhergeht, hat die Juckreizlinderung im vorliegenden Anwendungsgebiet einen bedeutsamen klinischen Stellenwert.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie ICONIC mit einem für die pädiatrische Patientenpopulation geeigneten Messinstrument erhoben. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede während der RW-Phase. Aufgrund des Studiendesigns lässt sich keine abschließende Beurteilung vornehmen.

Hinsichtlich der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen sind unter der Behandlung mit Maralixibat zum Teil schwere (CTCAE-Grad 3 oder 4) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen aufgetreten. Eine abschließende Beurteilung der Sicherheit von Maralixibat bei Kindern und Jugendlichen mit ALGS ist vor dem Hintergrund des vorgelegten Studiendesigns nicht möglich.

In der Gesamtschau zeigt sich durch die Gabe von Maralixibat eine relevante Reduktion des Pruritus, die in ihrem Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar ist. Insbesondere da das vorgelegte Studiendesign als nicht ausreichend erachtet wird, um über das Ergebnis zum Pruritus hinaus eine abschließende Beurteilung weiterer patientenrelevanter Endpunkte vorzunehmen, wird in der Gesamtschau der vorliegenden Ergebnisse für Maralixibat zur Behandlung des cholestatischen Pruritus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Monaten mit ALGS ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Die Studie ICONIC liefert vergleichende Daten aus der vierwöchigen RW-Phase sowie einarmige Daten der gesamten Studienpopulation für die Veränderung gegenüber Baseline. Die unkontrollierten Ergebnisse sind grundsätzlich mit einem hohen Verzerrungspotenzial verbunden. Auch das Verzerrungspotenzial für die RW-Phase wird als hoch eingeschätzt aufgrund der fehlenden Auswaschphase, erwartbarer Carry-over-Effekte und der kurzen vergleichenden Studiendauer von 4 Wochen.

Auch bei der Studie MRX-801 handelt es sich um eine einarmige Studie, so dass eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist.

In der Gesamtschau resultiert bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Livmarli® mit dem Wirkstoff Maralixibat, welches als Orphan Drug unter besonderen Bedingungen zur Behandlung des cholestatischen Pruritus bei Patientinnen und Patienten ab 2 Monaten mit Alagille-Syndrom zugelassen wurde.

Für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 2 Monaten mit cholestatischem Pruritus bei Alagille-Syndrom legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der 4-wöchigen randomisierten Absetzphase (RW-Phase) der Studie ICONIC sowie unkontrollierte Baseline-Vergleiche der Studien ICONIC und MRX-801 vor. Vorliegend werden die vergleichenden

Daten aus der RW-Phase der Studie ICONIC herangezogen. Die RW-Phase ist insgesamt jedoch zu kurz, um Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzens ableiten zu können.

In beiden Studien traten keine Todesfälle auf.

In der Kategorie Morbidität konnte eine relevante Reduktion des Pruritus erhoben mittels ItchRO(Obs) und ItchRO(Pt) beobachtet werden. Aufgrund des natürlichen Krankheitsverlaufs, der mit starkem, anhaltendem und kaum therapierbarem Pruritus einhergeht, hat die Juckreizlinderung im vorliegenden Anwendungsgebiet einen bedeutsamen klinischen Stellenwert.

Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Aufgrund des Studiendesigns lässt sich keine abschließende Beurteilung vornehmen.

Die Nebenwirkungen sind vor dem Hintergrund des vorgelegten Studiendesigns sowie aufgrund des geringen Stichprobenumfangs und der Erfassung von Krankheitssymptomatik nicht abschließend beurteilbar.

Die Aussagekraft der Nachweise wird in die Kategorie Anhaltspunkt eingestuft, da sich Unsicherheiten sowohl aus der Abwesenheit eines Vergleichsarms als auch aus Carry-over-Effekten während der RW-Phase ergeben.

In der Gesamtschau wird aufgrund des vorliegenden Studiendesigns ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen für Maralixibat 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 aus der Dossierbewertung des IQWiG (Auftrag G23-02) zugrunde gelegt.

Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, diese sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Auf Grundlage der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zur Inzidenz pro Lebendgeburten im Anwendungsgebiet ist die angesetzte untere Grenze tendenziell unterschätzt und die Obergrenze nicht nachvollziehbar. Zudem bestehen Unsicherheiten aufgrund eines wahrscheinlich überschätzten Anteils von Patientinnen und Patienten mit cholestatischem Pruritus sowie des rechnerisch nicht nachvollziehbaren Abzugs von prävalenten Patientinnen und Patienten im Alter von unter 2 Monaten. Insgesamt kann aufgrund dieser Unsicherheiten nicht beurteilt werden, inwieweit von einer Unterschätzung bzw. Überschätzung der Patientenzahlen auszugehen ist.

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: 12. April 2023):

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

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 2023).

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.

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.

Behandlungsdauer:

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

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Maralixibat (380 µg/kg/Tag)	5-6 kg 1 900 µg	1 900 µg	0,2 ml	365	73 ml
	> 70 kg 28 500 µg	28 500 µg	3 ml	365	1 095 ml

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Maralixibat	30	45 218,54 €	2,00 €	4 421,40 €	40 795,14 €

Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2023

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 bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelmäßige 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 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Maralixibat 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.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

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 13. Januar 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Maralixibat beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 17. April 2023 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 8. Mai 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 22. Mai 2023 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung wurde am 12. Juni 2023 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 Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 27. Juni 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Juli 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. Juni 2023	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	10. Mai 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. Mai 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	31.05.2023 21.06.2023	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. Juni 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Juli 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. Juli 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken