

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

Vom 6. Juli 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	14
4.	Verfahrensablauf	14
5.	Beschluss	16
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	26
B.	Bewertungsverfahren	34
1.	Bewertungsgrundlagen	34
2.	Bewertungsentscheidung.....	34
2.1	Nutzenbewertung	34
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	35
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	36
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	41
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	42
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	42
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	44
5.1	Stellungnahme der Mirum Pharmaceuticals Germany GmbH	44
5.2	Stellungnahme von Prof. Dr. med. Ulrich Baumann, Dr. med. Eva-Doreen Pfister.....	92
5.3	Stellungnahme der Albireo AB	97
5.4	Stellungnahme der Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V	120

5.5	Stellungnahme der PD Dr.Dr. Ekkehard Sturm.....	124
5.6	Stellungnahme der PD Dr. med. Eberhard Lurz	132
D.	Anlagen	139
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	139

A. Tragende Gründe und Beschluss

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.

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

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

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

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. 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 Brückenkompator durchgeführt. Aufgrund methodischer Einschränkungen sowie der Tatsache, dass in der Interventionsgruppe über 60 % der Patientinnen und Patienten

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

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 betreuerberichteten (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 betreuerberichteten) zu Woche 22 erreichten, als auch Auswertungen zum Anteil an Tagen mit einem Wert ≤ 1 Punkt (Erhebung am Morgen, patienten- und betreuerberichteten) 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-assoziiierter 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 $\leq 400 \mu\text{g/kg/Tag}$ 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/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch 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 abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener 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. 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 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



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 (Alagille-Syndrom, ≥ 2 Monate)

Vom 6. Juli 2023

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

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

Maralixibat

Beschluss vom: 6. Juli 2023
In Kraft getreten am: 6. Juli 2023
BAnz AT 07.08.2023 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 9. Dezember 2022):

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

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

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Maralixibat ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

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

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Maralixibat:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:³

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

³ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 17. April 2023) sowie des erstellten Amendments (veröffentlicht am 6. Juli 2023), sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

Mortalität

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

Morbidität

Studie ICONIC ^a RW-Phase Endpunkt	Maralixibat		Placebo		Maralixibat vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer RR [95 %-KI]; p-Wert
Pruritus (Anteil Personen mit wöchentlichem Durchschnitt ≤ 1 Punkt zu Woche 22, Erhebung am Morgen)					
ItchRO(Obs) ^b	13 ^j	5 (38)	16	1 (6)	6,67 [0,89; 49,87]; 0,0646
ItchRO(Pt) ^b	5	3 (60)	9	1 (11)	5,40 [0,74; 39,17]; 0,0953

Studie ICONIC ^a RW-Phase Endpunkt	Maralixibat		Placebo		Maralixibat vs. Placebo
	N	Tage mit Ereignis n (%)	N	Tage mit Ereignis n (%)	Effektschätzer RR [95 %-KI] p-Wert
Pruritus (Anteil Tage mit einem Wert ≤ 1 Punkt, Erhebung am Morgen)					
ItchRO(Obs) ^b	368 ^c	186 (51) ^d	455 ^c	127 (28) ^d	1,91 [1,04; 3,52] ^k ; 0,0379
ItchRO(Pt) ^b	142 ^c	123(87) ^d	258 ^c	109 (42) ^d	2,07 [1,35; 3,18] ^k ; 0,0008

Studie ICONIC ^a RW-Phase Endpunkt	Maralixibat				Placebo				Maralixibat vs. Placebo
	Woche 18		Veränderung in der RW- Phase		Woche 18		Veränderung in der RW- Phase		
	N	MW (SD) bzw. <i>LS MW (SE)</i>	N	LS MW (SE)	N	MW (SD) bzw. <i>LS MW (SE)</i>	N	LS MW (SE)	LS- Mittelwert- differenz [95 %-KI] p-Wert ^e
Pruritus (wöchentlicher Durchschnitt der Erhebung am Morgen)									
ItchRO(Obs) ^b	13	1,30 (0,86)	12	0,22 (0,23)	16	1,13 (0,85)	16	1,70 (0,20)	-1,48 [-2,12; -0,84]; < 0,0001
ItchRO(Pt) ^b	5 ^f	0,77 (0,76)	5 ^f	-0,15 (0,37)	9 ^f	0,87 (0,88)	9 ^f	1,84 (0,28)	-1,99 [-3,01; -0,97]; < 0,0013

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

a. Finaler Datenschnitt vom 21.08.2020.

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

c. Gesamtzahl der Tage mit Erhebung

d. Anteil der Tage mit Werten ≤ 1 Punkt bezogen auf die Gesamtzahl der Tage mit Erhebung. Fehlende Werte wurden in dieser Auswertung nicht berücksichtigt.

e. Gemischtes ANCOVA-Modell mit „Behandlungsgruppe“ als festen Effekt und „Baseline-Wert“ als Kovariate.

f. Subgruppe der RW-Population im Alter von ≥ 5 Jahren.

- g. Skala von 0 bis 100: Eine höhere Punktzahl repräsentiert eine bessere Lebensqualität bzw. Fatigue.
- h. Subgruppe der RW-Population im Alter von ≥ 2 Jahren.
- i. mITT-Population: Alle eingeschlossenen Personen, die die Studienmedikation bis Woche 18 erhalten haben und eine Reduktion von ≥ 50 % im sBA-Wert zu Woche 12 oder 18 erreichten.
- j. In der Maralixibat-Gruppe hatte eine Person zu Woche 22 einen fehlenden Wert. In der Berechnung des Anteils der Personen mit wöchentlichem Durchschnittswert ≤ 1 Punkt wurde diese Person als non-Responder gewertet. Bei der Berechnung des RR wurde diese Person nach rechnerischer Überprüfung von der Auswertung ausgeschlossen.
- k. Generalisiertes lineares Modell unter Verwendung einer Compound Symmetry Kovarianzstruktur zur Adjustierung der Streuung aufgrund der Wiederholmessungen.

Verwendete Abkürzungen:

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

Nebenwirkungen

keine verwertbaren Daten aus der RW-Phase

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

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

Mortalität

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

Morbidität

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

Studie ICONIC ^a Endpunkt	Maralixibat		
	N	absoluter Wert zu Woche 48 MW (SD)	absolute Veränderung ggü. Baseline MW (SD)
Pruritus (wöchentlicher Durchschnitt der Erhebung am Morgen) (ergänzend dargestellt)			
ItchRO(Obs) ^b	28	1,28 (1,14)	-1,62 (1,30)
ItchRO(Pt) ^b	14	0,65 (0,76)	-2,25 (1,01)
körperliche Entwicklung (ergänzend dargestellt)			
Körpergröße (z-Score)	28	-1,436 (1,127)	0,178 (0,501)
Körpergewicht (z-Score)	28	-1,517 (0,970)	0,018 (0,422)
Fatigue (ergänzend dargestellt)			
PedsQL-Fatigue ^c Elternversion	22 ^d	73,99 (15,46)	20,30 (24,87)

PedsQL-Fatigue ^c Kinderversion	14 ^e	64,88 (19,17)	5,66 (13,91)
sBA-Wert (ergänzend dargestellt)			
sBA-Wert (µmol/l)	27	169,61 (210,80)	-96,44 (166,63)

Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

Studie	ICONIC ^a		MRX-801 ^f	
Endpunkt	N	Maralixibat ≤ 400 µg/kg/Tag ^g Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Maralixibat Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse (UE) (ergänzend dargestellt)	31	31 (100,0)	8	7 (88,0)
Schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) (ergänzend dargestellt)	31	10 (32,3)	8	4 (50,0)
Schwerwiegende UE (SUE) (ergänzend dargestellt)	31	9 (29,0)	8	4 (50,0)
Therapieabbrüche aufgrund von UE (ergänzend dargestellt)	31	6 (19,4)	8	0
a. Finaler Datenschnitt vom 21.08.2020. b. Skala von 0 bis 4: Eine höhere Punktzahl repräsentiert einen stärkeren Pruritus. c. Skala von 0 bis 100: Eine höhere Punktzahl repräsentiert eine bessere Lebensqualität bzw. Fatigue. d. Subgruppe der ITT-Population im Alter von ≥ 2 Jahren. e. Subgruppe der ITT-Population im Alter von ≥ 5 Jahren. f. Datenschnitt vom 04.05.2022. g. Diese Dosiskategorie umfasst die UE unter den Dosierungen der Aufitrationsphase in Woche 1–6, allen Aufitrierungen nach möglichen Dosisunterbrechungen sowie entsprechenden Dosisreduzierungen. h. Skala von 0 bis 4, niedrigere Werte entsprechen einer besseren Symptomatik. i. Subgruppe der ITT-Population im Alter von ≥ 9 Jahren. j. Skala von 1 („Viel besser“) über 4 („keine Veränderung“) bis 7 („Viel schlechter“)				

- k. Eine Verbesserung entspricht einem Wert von 1 („Viel besser“) bis 3 („etwas besser“)

Verwendete Abkürzungen:

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

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

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

ca. 139 bis 377 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Maralixibat	148 902,26 € - 1 489 022,61 € ⁴

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

⁴ Die Spanne von Maralixibat ergibt sich auf Grundlage der Dosierung in Abhängigkeit des Körpergewichts (380 µg/kg pro Tag). Darüber hinaus wurde bei der Berechnung der Untergrenze der Spanne eine maximale Haltbarkeit von 100 Tagen nach Anbruch berücksichtigt.

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

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

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

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

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

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

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

Berlin, den 6. Juli 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 6. Juli 2023

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

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Maralixibat wie folgt ergänzt:

Maralixibat

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 9. Dezember 2022):

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

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

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Maralixibat ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 erster Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

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

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Maralixibat:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

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



Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	↑	Vorteil im Endpunkt Pruritus
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

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

Mortalität

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

Morbidität

Studie ICONIC ^a RW-Phase Endpunkt	Maralixibat		Placebo		Maralixibat vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer RR [95 %-KI]; p-Wert

Pruritus (Anteil Personen mit wöchentlichem Durchschnitt ≤ 1 Punkt zu Woche 22, Erhebung am Morgen)

ItchRO(Obs) ^b	13 ^j	5 (38)	16	1 (6)	6,67 [0,89; 49,87]; 0,0646
ItchRO(Pt) ^b	5	3 (60)	9	1 (11)	5,40 [0,74; 39,17]; 0,0953

Studie ICONIC ^a RW-Phase Endpunkt	Maralixibat		Placebo		Maralixibat vs. Placebo
	N	Tage mit Ereignis n (%)	N	Tage mit Ereignis n (%)	Effektschätzer RR [95 %-KI] p-Wert

Pruritus (Anteil Tage mit einem Wert ≤ 1 Punkt, Erhebung am Morgen)

ItchRO(Obs) ^b	368 ^c	186 (51) ^d	455 ^c	127 (28) ^d	1,91 [1,04; 3,52] ^k ; 0,0379
ItchRO(Pt) ^b	142 ^c	123 (87) ^d	258 ^c	109 (42) ^d	2,07 [1,35; 3,18] ^k ; 0,0008



Studie ICONIC ^a RW-Phase Endpunkt	Maralixibat				Placebo				Maralixibat vs. Placebo
	Woche 18		Veränderung in der RW-Phase		Woche 18		Veränderung in der RW-Phase		
	N	MW (SD) bzw. LS MW (SE)	N	LS MW (SE)	N	MW (SD) bzw. LS MW (SE)	N	LS MW (SE)	LS-Mittelwert- differenz [95 %-KI] p-Wert ^e
Pruritus (wöchentlicher Durchschnitt der Erhebung am Morgen)									
ItchRO(Obs) ^b	13	1,30 (0,86)	12	0,22 (0,23)	16	1,13 (0,85)	16	1,70 (0,20)	-1,48 [-2,12; -0,84]; < 0,0001
ItchRO(Pt) ^b	5 ^f	0,77 (0,76)	5 ^f	-0,15 (0,37)	9 ^f	0,87 (0,88)	9 ^f	1,84 (0,28)	-1,99 [-3,01; -0,97]; < 0,0013
Fatigue									
PedsQL-Fatigue ^g Elternversion	9 ^h	74,85 (11,01)	9 ^h	-2,96 (6,05)	14 ^h	71,03 (14,88)	12 ^h	-16,99 (5,24)	14,03 [-2,78; 30,84]; 0,0966
PedsQL-Fatigue ^g Kinderversion	5 ^f	61,94 (13,49)	5 ^f	1,05 (7,85)	10 ^f	61,59 (10,48)	9 ^f	-8,53 (5,85)	9,57 [-11,97; 31,11]; 0,3490
Veränderung des Nüchtern-sBA-Spiegels bei Personen, die zuvor auf eine Maralixibat-Behandlung angesprochen haben (primärer Endpunkt) (ergänzend dargestellt)									
sBA-Wert (µmol/l)	5 ⁱ	100,22 (24,71)	5 ⁱ	-21,73 (43,13)	10 ⁱ	132,13 (17,40)	10 ⁱ	95,55 (30,49)	-117,28 [-232,38; -2,18]; 0,0464
Veränderung des sBA-Werts, ITT-Population (ergänzend dargestellt)									
sBA-Wert (µmol/l)	13	159,62 (129,69)	13	-18,74 (35,25)	16	159,62 (129,69)	16	95,21 (31,69)	-113,95 [-212,68; -15,21]; 0,0254
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
Studie ICONIC ^a RW-Phase Endpunkt	Maralixibat				Placebo				Maralixibat vs. Placebo
	Woche 18		Veränderung in der RW-Phase		Woche 18		Veränderung in der RW-Phase		
	N	MW (SD)	N	LS MW (SE)	N	MW (SD)	N	LS MW (SE)	LS-Mittelwert- differenz [95 %-KI] p-Wert ^e
PedsQL ^g Elternversion	12	74,80 (10,37)	12	-6,69 (4,51)	16	68,24 (16,43)	16	-9,03 (3,89)	2,33 [-10,08; 14,75]; 0,7018
PedsQL ^g Kinderversion	5 ^f	66,74 (11,07)	5 ^f	4,35 (4,46)	10 ^f	70,43 (10,10)	9 ^f	-3,50 (3,31)	7,85 [-4,44; 20,13]; 0,1874

a Finaler Datenschnitt vom 21. August 2020.

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

c Gesamtzahl der Tage mit Erhebung.

d Anteil der Tage mit Werten ≤ 1 Punkt bezogen auf die Gesamtzahl der Tage mit Erhebung. Fehlende Werte wurden in dieser Auswertung nicht berücksichtigt.

e Gemischtes ANCOVA-Modell mit „Behandlungsgruppe“ als festen Effekt und „Baseline-Wert“ als Kovariate.

f Subgruppe der RW-Population im Alter von ≥ 5 Jahren.



- g Skala von 0 bis 100: Eine höhere Punktzahl repräsentiert eine bessere Lebensqualität bzw. Fatigue.
- h Subgruppe der RW-Population im Alter von ≥ 2 Jahren.
- i mITT-Population: Alle eingeschlossenen Personen, die die Studienmedikation bis Woche 18 erhalten haben und eine Reduktion von ≥ 50 % im sBA-Wert zu Woche 12 oder 18 erreichten.
- j In der Maralixibat-Gruppe hatte eine Person zu Woche 22 einen fehlenden Wert. In der Berechnung des Anteils der Personen mit wöchentlichem Durchschnittswert ≤ 1 Punkt wurde diese Person als non-Responder gewertet. Bei der Berechnung des RR wurde diese Person nach rechnerischer Überprüfung von der Auswertung ausgeschlossen.
- k Generalisiertes lineares Modell unter Verwendung einer Compound Symmetry-Kovarianzstruktur zur Adjustierung der Streuung aufgrund der Wiederholmessungen.

Verwendete Abkürzungen:

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

Nebenwirkungen

keine verwertbaren Daten aus der RW-Phase

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

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

Mortalität

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

Morbidität

Studie ICONIC ^a Endpunkt	Maralixibat	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) bzw. MW (SD)

Klinische Kratzskala^h
(ergänzend dargestellt)

Baseline-Wert	31	3,3 (0,9)
Woche 18 im Vergleich zu Baseline Verbesserung um ≥ 1 Punkt	31	21 (68)
Woche 48 im Vergleich zu Baseline Verbesserung um ≥ 1 Punkt	31	24 (77)

Eindruck der Veränderung^j der Juckreiz-assoziierten Symptome im Vergleich zu Baseline
(ergänzend dargestellt)

Woche 18, patientenberichtet (PIC) Verbesserung (Wert ≤ 3 Punkte) ^k	7 ⁱ	7 (100)
Woche 48, patientenberichtet (PIC) Verbesserung (Wert ≤ 3 Punkte) ^k	7 ⁱ	6 (86)
Woche 18, betreuerberichtet (CIC) Verbesserung (Wert ≤ 3 Punkte) ^k	31	27 (87)
Woche 48, betreuerberichtet (CIC) Verbesserung (Wert ≤ 3 Punkte) ^k	31	24 (77)



Studie ICONIC ^a Endpunkt	Maralixibat			
	N	absoluter Wert zu Woche 48 MW (SD)	absolute Veränderung gegenüber Baseline MW (SD)	
Pruritus (wöchentlicher Durchschnitt der Erhebung am Morgen) (ergänzend dargestellt)				
ItchRO(Obs) ^b	28	1,28 (1,14)	-1,62 (1,30)	
ItchRO(Pt) ^b	14	0,65 (0,76)	-2,25 (1,01)	
körperliche Entwicklung (ergänzend dargestellt)				
Körpergröße (z-Score)	28	-1,436 (1,127)	0,178 (0,501)	
Körpergewicht (z-Score)	28	-1,517 (0,970)	0,018 (0,422)	
Fatigue (ergänzend dargestellt)				
PedsQL-Fatigue ^c Elternversion	22 ^d	73,99 (15,46)	20,30 (24,87)	
PedsQL-Fatigue ^c Kinderversion	14 ^e	64,88 (19,17)	5,66 (13,91)	
sBA-Wert (ergänzend dargestellt)				
sBA-Wert (µmol/l)	27	169,61 (210,80)	-96,44 (166,63)	
Lebensqualität				
Studie ICONIC ^a Endpunkt	Maralixibat			
	N	absoluter Wert zu Woche 48 MW (SD)	absolute Veränderung ggü. Baseline MW (SD)	
PedsQL ^c Elternversion (ergänzend dargestellt)	27	68,34 (15,50)	8,94 (18,74)	
PedsQL ^c Kinderversion (ergänzend dargestellt)	14	69,88 (17,69)	4,35 (15,15)	
Nebenwirkungen				
Studie	ICONIC ^a		MRX-801 ^f	
Endpunkt	N	Maralixibat ≤ 400 µg/kg/Tag ^g Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Maralixibat Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse (UE) (ergänzend dargestellt)	31	31 (100,0)	8	7 (88,0)
Schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) (ergänzend dargestellt)	31	10 (32,3)	8	4 (50,0)
Schwerwiegende UE (SUE) (ergänzend dargestellt)	31	9 (29,0)	8	4 (50,0)
Therapieabbrüche aufgrund von UE (ergänzend dargestellt)	31	6 (19,4)	8	0



- a Finaler Datenschnitt vom 21. August 2020.
- b Skala von 0 bis 4: Eine höhere Punktzahl repräsentiert einen stärkeren Pruritus.
- c Skala von 0 bis 100: Eine höhere Punktzahl repräsentiert eine bessere Lebensqualität bzw. Fatigue.
- d Subgruppe der ITT-Population im Alter von ≥ 2 Jahren.
- e Subgruppe der ITT-Population im Alter von ≥ 5 Jahren.
- f Datenschnitt vom 4. Mai 2022.
- g Diese Dosiskategorie umfasst die UE unter den Dosierungen der Auftritrationsphase in Woche 1 bis 6, allen Auftritrungen nach möglichen Dosisunterbrechungen sowie entsprechenden Dosisreduzierungen.
- h Skala von 0 bis 4, niedrigere Werte entsprechen einer besseren Symptomatik.
- i Subgruppe der ITT-Population im Alter von ≥ 9 Jahren.
- j Skala von 1 („viel besser“) über 4 („keine Veränderung“) bis 7 („viel schlechter“).
- k Eine Verbesserung entspricht einem Wert von 1 („viel besser“) bis 3 („etwas besser“).

Verwendete Abkürzungen:

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

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

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

ca. 139 bis 377 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

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

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

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

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

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

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



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

II.

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

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

Berlin, den 6. Juli 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Maralixibat zur Behandlung des cholestatischen Pruritus bei Patienten mit Alagille-Syndrom (ALGS) ab dem Alter von 2 Monaten 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 13. Januar 2023 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 17. April 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 12. Juni 2023 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 Ärztesgesellschaften 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



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Maralixibat (Alagille-Syndrom, ≥ 2 Monate)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Maralixibat
- **Handelsname:** Livmarli
- **Therapeutisches Gebiet:** cholestatischer Pruritus (Krankheiten des Verdauungssystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Mirum Pharmaceuticals Germany GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.01.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 17.04.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 08.05.2023
- **Beschlussfassung:** Anfang Juli 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-01-15-D-904)

Modul 1

(PDF 524,52 kB)

Modul 2

(PDF 361,88 kB)

Modul 3A

(PDF 1,49 MB)

Modul 4A

(PDF 5,61 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Maralixibat (Alagille-Syndrom, ≥ 2 Monate) - Gemeinsamer Bundesausschu:
Die Nutzenbewertung wurde am 17.04.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 1,38 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 337,71 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 08.05.2023
 - Mündliche Anhörung: 22.05.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 15.05.2023 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 57,50 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 Ärztesellschaften 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 **08.05.2023** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Maralixibat - 2023-01-15-D-904*). 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 beigelegt 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 22.05.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 15.05.2023 unter 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 Juli 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Maralixibat (Alagille-Syndrom, ≥ 2 Monate) - Gemeinsamer Bundesausschu:
Zugehörige Verfahren

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 22. Mai 2023 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Mirum Pharmaceuticals Germany GmbH	08.05.2023
Prof. Dr. U. Baumann, Dr. E. Pfister, Kinderklinik der Medizinischen Hochschule Hannover, Pädiatrische Gastroenterologie und Hepatologie	04.05.2023
Albireo AB	08.05.2023
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	08.05.2023
PD Dr.Dr. E. Sturm Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Tübingen	08.05.2023
PD Dr. med. E. Lurz Leiter der Abteilung für Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie & Ernährung, Kinderklinik und Kinderpoliklinik, LMU-München	08.05.2023

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 Germany GmbH						
Patrick Kolb	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Prof. Dr. Aljoscha S. Neubauer	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Dr. Carolin Schön	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Dr. Carsten Schwenke	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Prof. Dr. U. Baumann, Dr. E. Pfister, Kinderklinik der Medizinischen Hochschule Hannover, Pädiatrische Gastroenterologie und Hepatologie						
Prof. Dr. med Ulrich Baumann	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Albireo AB						
Dr. Georg Kröger	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. Christof Maucksch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Dr. Andrej Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

PD Dr.Dr. E. Sturm Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Tübingen						
PD Dr. Dr. Ekkehard Sturm	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
PD Dr. med. E. Lurz, Leiter der Abteilung für Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie & Ernährung, Kinderklinik und Kinderpoliklinik, LMU-München						
PD Dr. med. Eberhard Lurz	Nein	Ja	Ja	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 Germany GmbH

Datum	08. Mai 2023
Stellungnahme zu	Maralixibat (Livmarli®) (cholestatischer Pruritus bei Alagille-Syndrom, ≥ 2 Monate) 2023-01-15-D-904
Stellungnahme von	Mirum Pharmaceuticals International B.V. Kingsfordweg 151 1043 GR Amsterdam Netherlands

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Mirum Pharmaceuticals International B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung Maralixibat (Livmarli®) ist seit dem 09.12.2022 als erstes und einziges Arzneimittel in Europa zugelassen „zur Behandlung des cholestatischen Pruritus bei Patienten mit Alagille-Syndrom (ALGS) ab dem Alter von 2 Monaten.“ [1] Alagille-Syndrom ist eine schwerwiegende, invalidisierende und die Lebensqualität mindernde, erblich bedingte Erkrankung mit erhöhter Mortalität.[2, 3] Cholestatischer Pruritus ist ein klinisches Begleitsymptom der Cholestase, einer hepatischen Manifestation des ALGS. Der beim ALGS beobachtete Pruritus zählt mit zu den schwersten Formen des Pruritus, welche bei chronischen Lebererkrankungen auftreten und eine führende Ursache für Lebertransplantationen bei ALGS. Er manifestiert sich meist noch vor dem 3. Lebensmonat, führt zu Hautschäden und beeinträchtigt die kognitive Entwicklung, den Schlaf und die Tagesaktivität von Patienten mit ALGS. Der als quälend empfundene Juckreiz ist oft das vorrangige Leitsymptom für Patienten und Bezugspersonen mit gravierenden Auswirkungen in Morbidität und Lebensqualität. Aufgrund der Krankheitssymptomatik und des Verlaufs kommt es beim Alagille-Syndrom nicht selten zu einem frühen Tod oder der Notwendigkeit einer Lebertransplantation. Die Indikation für eine Lebertransplantation folgt dabei häufig aus den schweren klinischen Symptomen, besonders cholestatischem Pruritus, selbst wenn noch	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Mirum Pharmaceuticals International B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
keine Lebererkrankung im Endstadium vorliegt. So überlebten bisher bis zum 10. Lebensjahr nur rund 54 % und bis zum Erwachsenenalter nur 40 % der Patienten mit ALGS mit ihrer eigenen Leber.[3] Vor der Zulassung von Maralixibat bestanden keine zugelassenen medizinischen Interventionen, die Wirksamkeit und Verträglichkeit nachgewiesen haben. Auf dieser Basis erhielt Maralixibat für die Behandlung des chronischen Pruritus bei ALGS auch den Orphan Drug-Status der EMA, welche sowohl die Krankheitsschwere des ALGS als auch das Fehlen von zugelassenen und wirksamen Behandlungsalternativen bestätigt. Zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit liegt für Maralixibat die randomisierte Studie ICONIC der Evidenzstufe 1b vor. Die arzneimittelrechtliche Zulassung und die Feststellung des Orphan Drug-Status zeigen klar den besonderen Stellenwert von Maralixibat in der Behandlung des cholestatischen Pruritus bei ALGS und bestätigen dessen Wirksamkeit und ausgeglichenes Sicherheitsprofil. Maralixibat adressiert spezifisch –kausal- die bestehende Therapielücke des cholestatischen Pruritus bei ALGS. In der Nutzenbewertung des G-BA vom 17.04.2023 hat auch der G-BA patientenrelevante Vorteile von Maralixibat, insbesondere hinsichtlich der Morbidität in den Pruritus-Endpunkten ItchRO und ItchPO, 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 des cholestatischen Pruritus bringen kann.	

Stellungnehmer: Mirum Pharmaceuticals International B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Neben der Würdigung der Vorteile im ItchRO und ItchPO 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: 1. Evidenzbasis: - Der G-BA stellt in der Nutzenbewertung des G-BAs zusätzlich zur von Mirum als nutzenbewertungsrelevant erachteten ICONIC Studie auch die einarmige Studie MRX-801 ergänzend dar, welche Evidenz für die Population der Säuglinge ab 2 Monaten bis 12 Monaten liefert. Die Ergebnisse dieser Studie werden in dieser Stellungnahme auf Basis der vorliegenden Interimsauswertung (Interims-CSR) ergänzt. - Die Studie MRX-801 bestätigt die hohe therapeutische Wirksamkeit und Sicherheit von Maralixibat auch in Säuglingen. Auf dieser Basis sprach die EMA auch die Zulassung für Maralixibat für die besonders vulnerable Patientenpopulation ab 2 Monaten aus. 2. Endpunkte: - Wesentlicher vom G-BA angemerakter methodischer Punkt zu den Endpunkten ist eine zusätzliche	Die weiteren Ausführungen zur Gliederung der Stellungnahme werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Mirum Pharmaceuticals International B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Operationalisierung des Endpunktes Pruritus: Die gewünschten Responder-Analysen zum übereinstimmend als valide betrachteten ItchRO werden ergänzt, die Frage der Nicht-Berücksichtigung des Patienten- und Caregiver-Eindrucks der Änderung (PIC/CIC) wird diskutiert. Außerdem werden abweichende Einschätzungen zur weiteren Endpunkten diskutiert. - Die im Dossier von Mirum dargestellten und für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte zeigen die deutlichen Vorteile von Maralixibat in der Behandlung des chronischen Pruritus bei ALGS. Die zusätzlich vom G-BA geforderten Responder-Analysen zu Tagen ohne relevanten Pruritus (≤ 1 Score) im ItchRO, die in dieser Stellungnahme eingereicht werden, bestätigen die statistisch signifikanten, deutlichen Effekte zur Reduktion von Pruritus bei Alagille-Syndrom zusätzlich (ItchRO (Pt) RR 2,07 [1,35-3,18]; $p < 0,0008$). 3. Methodische Aspekte der Bewertung und Diskussion des Sicherheitsprofils: - An dieser Stelle werden methodische Aspekte der Dossierbewertung beantwortet, insbesondere Fragen zur technischen Durchführung der Studien	

Stellungnehmer: Mirum Pharmaceuticals International B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(Verzerrungspotential). Zusätzlich werden für die Sicherheit weitere zusätzliche Analysen vorgelegt, die eine zusätzliche Dosierungsgruppe $\leq 400 \mu\text{g/kg/Tag}$ betrachtet bzw. die RCT-Phase der ICONIC-Studie unterschiedlich berücksichtigt. - In der Endpunktdimension Sicherheit zeigte sich in der RW-Phase der ICONIC Studie wie im Detail im Dossier dargestellt in der randomisierten Absetzungsphase teils Vorteile zugunsten der Maralixibat-Gruppe versus Placebo. Auch in den in dieser Stellungnahme zusätzlich eingereichten Analysen mit Betrachtung aller Beobachtungszeitpunkte mit Berücksichtigung aller Applikationen mit einer Dosierungsgruppe $\leq 400 \mu\text{g/kg/Tag}$ zeigten keine numerischen Auffälligkeiten. Insgesamt bestätigt sich das erwartbare und handhabbare Sicherheitsprofil für Maralixibat in allen Phasen und Analysen der klinischen Studie ICONIC (und zusätzlich in den Daten zu Säuglingen ab 2 Monaten aus Studie MRX-801). A. 4. Bewertung des IQWiG:	

Stellungnehmer: Mirum Pharmaceuticals International B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- Abschließend wird auf die Bewertung des IQWiG zu Patientenzahl und Kosten eingegangen.	
<u>Gesamtschau des Zusatznutzens</u> Unter Beachtung der Schwere der Erkrankung sowie der mangelnden Therapieoptionen verbunden mit dem dringenden Therapiebedarf und den Behandlungszielen für Patienten mit ALGS und mit den dargestellten deutlichen Vorteilen von Maralixibat in der Morbidität und Lebensqualität im Vergleich zu Placebo wird die Feststellung eines Zusatznutzens von Maralixibat durch die Bewertung der Verträglichkeit nicht infrage gestellt und nicht eingeschränkt. In der Gesamtschau ergibt sich ein Zusatznutzen für Maralixibat zur Behandlung des cholestatischen Pruritus bei Alagille-Syndrom, der in seiner Ausprägung nicht quantifizierbar ist. In der Kategorie Morbidität zeigen sich deutliche patientenrelevante Vorteile in der Reduktion von Pruritus.	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.

Stellungnehmer: Mirum Pharmaceuticals International B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hinweise: Zur besseren Lesbarkeit wird im Folgenden auf die geschlechtsspezifische Darstellung verzichtet und –sofern nicht mit gebräuchlicher Formulierung neutral formulierbar - das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter. 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.	
Inhaltsverzeichnis 1) Evidenzbasis 2) Endpunkte 2.1 Responderanalysen ItchRO 2.2 Patienten- und Caregiver-Eindruck der Änderung (PIC/CIC) 2.3 Abweichende Einschätzungen zur weiteren Endpunkten 3) Methodische Aspekte der Bewertung	

Stellungnehmer: Mirum Pharmaceuticals International B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3.1 Verzerrungspotential der RCT Studie ICONIC 3.2 Zusätzliche Sicherheitsanalysen 4) Bewertung des IQWiG Anhang Anhang 1: <i>Ergänzte Ergebnistabellen der Nutzenbewertung</i> Anhang 1.1 Allgemeine Angaben und zur Studie MRX-801 Anhang 1.2 Effektivität zur Studie ICONIC Anhang 1.3 Sicherheit zur Studie ICONIC Anhang 1.4 Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ICONIC – vergleichende RW-Phase und 48-Wochen-Daten	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Mirum Pharmaceuticals International B.V.

[illegible]

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)
	Studie dargestellt, der Teil des Zulassungsdossiers für die EMA war und deshalb dargestellt wurde, jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens durch den pharmazeutischen Unternehmer (PU) herangezogen wurde, sondern die RCT ICONIC. Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung der Studien ICONIC und MRX-801 wie bereits in der Nutzenbewertung erfolgt. Änderung der Ableitung des Zusatznutzens durch den PU (Tabelle 1 der Nutzenbewertung) auf „Nein“: der Vergleich mit GALA wurde für die Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen.	herangezogen. Die vergleichende RW-Phase ist insgesamt jedoch zu kurz, um Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzens ableiten zu können.
	2) Endpunkte 2.1 Responderanalysen ItchRO Wesentlicher vom G-BA angemerkt methodischer Punkt zu den Endpunkten ist eine zusätzliche Operationalisierung des Endpunktes	Primär werden die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Responderanalysen aus der RW-Phase für die

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. 52 ff. S. 74 ff. S. 53	Pruritus: Der ItchRO wurde in der Nutzenbewertung übereinstimmend mit dem Dossier als valider Endpunkt berücksichtigt, und zeigt, dass sowohl in der randomisierten (RW) Phase der ICONIC Studie als auch im längerfristigen Verlauf der Studie eine signifikante und relevante Reduktion des Pruritus durch Maralixibat erreicht wurde. Als zusätzliche Responder-Analysen wurden in der Nutzenbewertung die Gesamtzahl der Tage mit Werten ≤ 1 Punkt in der ItchRO-Erhebung am Morgen sowohl betreuerberichtet als auch patientenberichtet in Tabelle 16 aufgeführt. Die in dieser Tabelle fehlenden Werte („k.A.“) werden im Anhang 1.2 dieser Stellungnahme ergänzt. Diese zusätzlichen Responder-Analysen zum ItchRO bestätigen zusätzlich und deutlich die signifikanten Effekte zu Gunsten von Maralixibat auf den Pruritus bei Alagille-Syndrom (ItchRO (Pt) RR 2,07 [1,35-3,18]; $p < 0,0008$). Aus Sicht von Mirum ist die Analyse der Tage ohne Pruritus die relevante Operationalisierung.	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. 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. Zusammengefasst zeigt sich

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)
S. 22	2.2 Patienten- und Caregiver-Eindruck der Änderung (PIC/CIC)	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.
S. 22	Der Endpunkt „Eindruck der Veränderung (PIC/CIC)“ wurde in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Dabei konnte die Operationalisierung in der Bewertung nachvollzogen werden, es besteht Patientenrelevanz. Kritisch wurde die Validität des Instruments gesehen, wobei unterschiedlich lange Erinnerungsperioden von mindestens 18 Wochen angeführt werden. Diese Einschätzung wird nicht geteilt: von Relevanz für die vergleichende Beurteilung des Zusatznutzens ist die randomisierte RW-Phase, d.h. die erfassten Werte von Woche 18 versus Woche 22. Eine Änderung über 4 Wochen zu erfassen, sollte -auch bei Referenzstandard Behandlungsbeginn- für Caregiver, d.h. oft die Eltern der betroffenen Kinder, möglich sein. Aufgrund einer gewissen Anforderung an eine Erinnerung der Symptomschwere	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-assoziiierter Symptome. Da die Beurteilung der Veränderung mittels PIC/CIC jeweils im Vergleich zu Baseline erfolgte, liegen keine geeigneten Daten aus der RW-Phase vor.

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)
	erscheint umgekehrt auch ein minimales Alter von 9 Jahren, und nicht früher -wie beispielsweise beim ItchRO – angemessen. Validität: Die angeführte Kritik, dass die einfache 7-Punkte Likert-Skala zur Beurteilung einer Veränderung nicht krankheitsspezifisch validiert wurde, ist formal gesehen korrekt. Allerdings handelt es sich dabei um ein Standard-Instrument: Der Patienten- bzw. Caregiver-Eindruck der Änderung wird indikationsübergreifend zur Bewertung des patientenindividuellen Therapieerfolgs verwendet. Die Verwendung einer vor allem 5- oder 7-stufigen Likert-Skala zur quantitativen Beschreibung von Veränderungen ist ein in der Medizin (und weiteren Fachgebieten wie Psychologie und Marktforschung) breit etabliertes Standard-Instrument. Entsprechend wurden entsprechende Skala vom G-BA bereits mehrfach in der Domäne Morbidität bei der Bewertung des Zusatznutzens in verschiedenen Therapiegebieten berücksichtigt, beispielsweise in [4-6].	

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)
S. 25	2.3 Abweichende Einschätzungen zur weiteren Endpunkten Bei einzelnen weiteren Endpunkten bestehen teilweise unterschiedliche Auffassungen zur Berücksichtigung in der Nutzenbewertung: <u>Körperliche Entwicklung</u> Der Endpunkt „körperliche Entwicklung“ wird übereinstimmend in der Nutzenbewertung des G-BA und dem eingereichten Dossier berücksichtigt. Angemerkt wird dabei: <i>„ist in den Studienunterlagen der Studie ICONIC nicht beschrieben, ob die Ermittlung von Körpergröße und Körpergewicht standardisiert erfolgte. Eine Schwankungsanfälligkeit der Messungen ist nicht ausgeschlossen und die Validität der Erhebung kann nicht abschließend bewertet werden.“</i> (S. 25 in [7]) Das Studienprotokoll der ICONIC Studie definiert hierzu: <i>“A physician investigator will conduct a physical examination on each subject at screening and at every study clinic visit. In addition, body weight, height, and vital signs, including</i>	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

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)
	<i>body temperature, blood pressure, respiration and pulse, will be determined at every study clinic visit.</i>" (Studienprotokoll Punkt 8.3, [8]). Die genannten Messwerte der körperlichen Entwicklung wurden somit durchgängig durch Studienzentren bei den Studien-Visits erhoben. Die Liste der Investigators zeigt, dass Studienzentren ausschließlich spezialisierte (pädiatrische) Krankenhäuser waren. Aufgrund der Regularien für die Verwendung von geeigneten Messgeräten im Krankenhaus und der Qualifikation kann daher auch ohne detaillierte Darstellung der Durchführung einer Größen- bzw. Gewichtsmessung im Studienprotokoll davon ausgegangen werden, dass diese essentielle pädiatrische Basisdokumentation korrekt erfolgt. In der Nutzenbewertung wird auch festgestellt: „Dabei werden Angaben, welche für Alter und Geschlecht adjustiert wurden, gegenüber absoluten Werten bevorzugt herangezogen.“ (S. 25 in [7]) Diese Forderung ist durch die Verwendung von standardisierten z-Werten, wie im CSR und Dossier berichtet, erfüllt. In der Tat wurde keine Relevanzschwelle hinsichtlich der	(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.

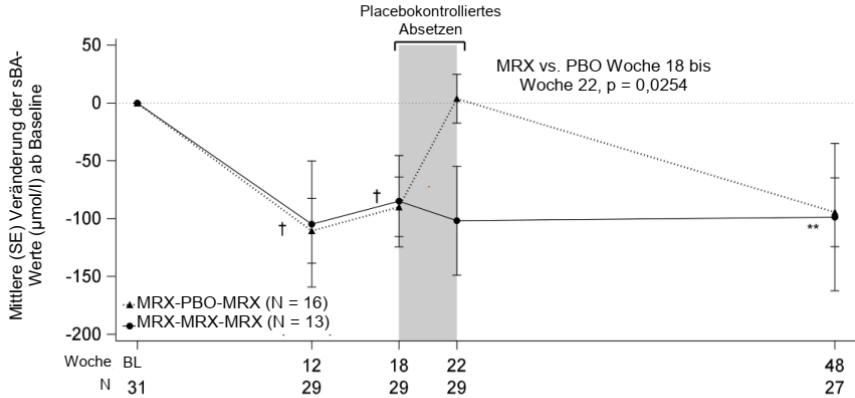
Stellungnehmer: Mirum Pharmaceuticals International B.V.

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)
S. 24	Veränderung der krankheitsbedingt zu Baseline zu kleinen und leichten betroffenen Kinder festgelegt, da jede Verbesserung der standardisierten z-Werte als relevant betrachtet wird (Modul 1: <i>„Dabei gilt jedwede Verbesserung der Größe im z-Score als patientenrelevant: eine Erhöhung des z-Scores entspricht einer Verbesserung des Wachstumspfad für die bei Baseline deutlich zu kleinen Patienten.“</i>). Für den standardisierten z-Score der Körpergröße zeigten sich unter Maralixibat-Behandlung in der Studie ICONIC im Verlauf bis Woche 48 (und darüber hinaus) signifikante Verbesserungen, wie in der Nutzenbewertung entsprechend berichtet wird.	

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)
	<u>Bericht der Serum-Gallensäure (sBA)</u> Für den Endpunkt sBA wird in der Nutzenbewertung festgestellt: <i>„Der Endpunkt „sBA“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz ergänzend dargestellt, da es sich um den primären Endpunkt der Studie ICONIC handelt.“</i> (S. 24 in [7]) Diese Einschätzung deckt sich mit der Darstellungsweise im Dossier. In Tabelle 38 der Dossierbewertung [7] werden Veränderungen des sBA-Werts für Responder in der RW-Phase berichtet, gleichzeitig wird angemerkt, dass dies entsprechend nur eine „reduzierte Subpopulation“ beinhaltet. Im Dossier findet sich auch die Darstellung der Gesamt-Veränderung der SBA (Tabelle 4-42 Modul 4A Dossier). Der Verlauf der sBA-Werte zeigt eindrücklich, dass in der RW-Phase die Patienten unter Placebo wieder in den Bereich der Ausgangswerte zurückgehen, und über 48 Wochen eine anhaltende Wirksamkeit hinsichtlich der sBA-Konzentration nachgewiesen ist. Die folgende Abbildung (im Dossier: Modul 4A, Abbildung 4-9) verdeutlicht dies graphisch:	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.

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)
S. 26	Abbildung 1: Mittlere ($\pm$ SE) Veränderung der sBA-Werte gegenüber Baseline bis einschließlich Woche 48, alle Patienten  MRX = Maralixibat; PBO = Placebo; SE = Standardfehler; BL = Baseline Abbildung 1: Mittlere Veränderung ($\pm$ SE) der sBA ($\mu\text{mol/l}$) gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe über die Zeit (bis Woche 48) in der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population. – Abbildung aus [1] ITT = Intention-to-treat; sBA = Serum-Gallensäure (serum bile acid). Quelle: ICONIC CSR, Figure 5-1.	

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)
	<u>Xanthome</u> Für den Endpunkt sBA wird in der Nutzenbewertung festgestellt: „Der Endpunkt „Xanthom-Skala“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Validität und unklarer Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.“ (S. 26 in [7]) Diese Einschätzung deckt sich nicht mit der von Mirum: eine Patientenrelevanz ist im Sinne der Verfahrensordnung des G-BA gegeben, da die Xanthome direkt für Patienten sichtbar bzw. spürbar sind, teilweise sogar die Beweglichkeit beeinträchtigen. Auch die Fachinformation betont: „Während der Behandlung mit Maralixibat wurden unterschiedlich starke Verbesserungen des Cholesterinspiegels und des Schweregrads der Xanthome beobachtet.“ [1]	Die Ausführungen des Stellungnehmers 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)
	Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung der mit dieser Stellungnahme eingereichten Responderanalysen zum ItchRO, die die Wirksamkeit von Maralixibat zusätzlich bestätigen. Berücksichtigung der Likert-Skala für Patienten- und Caregiver Eindruck der Änderung (PIC/CIC) bei der Morbidität. Bericht der Ergebnisse der Serum-Gallensäuren (sBA) als primärer Endpunkt der ICONIC-Studie, Darstellung der Reduktion der Xanthome im Behandlungsverlauf.	
S. 38	3) Methodische Aspekte der Bewertung 3.1 Verzerrungspotential der RCT Studie ICONIC Wesentliche vom G-BA angemerkte methodische Punkte zum Verzerrungspotential der RW RCT-Phase der ICONIC Studie sind, dass die unklare Verdeckung der Gruppenzuteilung und weitere Punkte als vorhanden bewertet wurden. Insgesamt wurde in der Nutzenbewertung das Verzerrungspotential auf Studienebene als „Hoch“ eingestuft.	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

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)
	Hierzu ist festzustellen, dass die Verdeckung der Gruppenzuteilung wegen der doppelten Verblindung von Patient und Arzt in der Studie zwingend gewährleistet ist, sonst wäre sie nicht doppelblind. Die Randomisierung erfolgte nach einem permutierten Block Algorithmus, der nach vordefinierten Ansprechkriterien stratifiziert war (≥ 50 % sBA Reduktion zu Woche 12 oder Woche 18 gegenüber Baseline), und mit ganzen Blöcken (Größe 4), die nach Studienzentrum zugewiesen wurden, mit der SAS-Software (Version 9.4) durch einem unverblindeten Statistiker, der nicht an der Durchführung der Studie oder der Analyse der Daten beteiligt war. Der Sponsor (oder ein Beauftragter) erstellte die Randomisierungsliste; der Pharmazeut einer zentralen Apotheke wurde für die Behandlungsgruppe entblindet: Das Studienpersonal einschließlich des Pharmazeuten der lokalen Apotheke (oder ein entsprechend qualifizierter Delegierter) blieb für die Zuteilung verblindet. Alle Patienten, Monitore und Studienzentrenpersonal, welches mit der Studie in Verbindung stand, abgesehen von dem zentralen Pharmazeuten, der die Studienmedikation herstellte, wurden für die Studienbehandlung während der RW-Phase (Woche 19 – 22), der Nach-Randomisierungsphase (Woche 23 – 48) sowie für die Zuweisung jedes Patienten zur Behandlung während der Absetzungsphase verblindet. Insgesamt ist somit aus Sicht von Mirum von einer verdeckten Gruppenzuteilung auszugehen.	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.

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)
S. 65ff. S. 32ff.	3.2 Zusätzliche Sicherheitsanalysen In der Nutzenbewertung lagen in den Tabellen 29 ff. keine Analysen für ICONIC für die Kombination der Studienphasen mit Dosierungen <400 µg/kg/Tag und =400 µg/kg/Tag, nämlich für die Dosierung ≤400 µg/kg/Tag vor. Diese werden in Anlage 1.3 dieser Stellungnahme ergänzt. Die Ergebnisse bestätigen das schon im Dossier für die getrennten Dosierungen gezeigte, erwartbare Sicherheitsprofil. Auf Seite 32 wird in der Nutzenbewertung festgestellt, dass dem Vorgehen, dass alle UE in den unterschiedlichen Studienphasen dargestellt werden (und Dosierungen über der in der Fachinformation festgelegten Dosierung von 400 µg/kg/Tag nicht berücksichtigt wurden). Aufgrund der Darstellung der Sicherheit nach Studienphasen wurde gefolgert: „Aus diesem Vorgehen folgt, dass die UE-Ereignisse der RW-Phase nicht aussagekräftig für die Bewertung der Sicherheit von Maralixibat im Vergleich zu Placebo sind.“ (S. 32ff. in [7]) Mit dieser Stellungnahme wurden daher für die Sicherheit weitere zusätzliche Analysen vorgelegt, die nicht nur die Dosierungsgruppe ≤400 µg/kg/Tag betrachten, sondern auch alle Studienphase inklusive der RCT-Phase der ICONIC-Studie wie gewünscht berücksichtigen. Die unerwünschten Ereignisse wurden dabei über	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 ≤ 400 µg/kg/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.

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)
	alle Phase der Studie ICONIC hinweg pro Patient betrachtet, in denen der Patient eine Dosis von bis zu 400 µg/kg/Tag erhalten hat - unabhängig von der Randomisierung in der randomisierten Phase der Studie. Diese zusätzlichen Sicherheitsanalysen belegen das vorliegende, so erwartbare Sicherheitsprofil – zusätzlich ergänzt um die Daten zu Säuglingen ab 2 Monaten aus Studie MRX-801. Vorgeschlagene Änderung: Bewertung des Verzerrungspotentials auf Studienebene für die ICONIC-Studie in der RW-Phase als „niedrig“. Berücksichtigung der neu vorgelegten und ergänzten Sicherheitsanalysen zur RW-Phase der Studie ICONIC (und MRX-801). Insgesamt bestätigt sich das erwartbare und handhabbare Sicherheitsprofil für Maralixibat in allen Phasen und Analysen der	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.

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)
	klinischen Studie ICONIC (und zusätzlich in den Daten zu Säuglingen ab 2 Monaten aus Studie MRX-801).	
IQWiG S. 6 ff. IQWiG S. 9/10	4) Bewertung des IQWiG Das IQWiG weist in seiner Bewertung der Ableitung der Zielpopulation auf einzelne methodische Limitationen und Unsicherheiten hin.[9] Hinsichtlich dieser besteht überwiegend Übereinstimmung: gerade die breite Inzidenz pro Lebendgeburten von 1:30.000 bis 1:70.000 in der Literatur und deren schwer nachvollziehbare Ermittlung in den systematisch identifizierten Quellen führt zu einem breiten Intervall der Prävalenz und entsprechender Unsicherheit.	<u>Patientenanzahlen</u> 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 Unternehmens angegebenen Patientenanzahlen, 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

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)
	Hinsichtlich zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen führt das IQWiG an, dass zu berücksichtigen ist, dass gemäß Fachinformation Leberfunktionstests während der Behandlung durchzuführen sind. Die Fachinformation beschreibt unter Abschnitt 4.4 hierzu: „In klinischen Studien wurde bei einigen Patienten unter Maralixibat ein Anstieg der ALT beobachtet. Diese Erhöhungen wurden in Abwesenheit eines Bilirubinanstiegs beobachtet und seine klinische Relevanz ist nicht bekannt. Leberfunktionstests sollten bei Patienten vor Beginn und während der Behandlung mit Maralixibat überwacht werden. Für alle Patienten wird vor Einleitung der Behandlung mit Livmarli eine Bestimmung der Konzentration der fettlöslichen Vitamine (FSV) Vitamin A, D, E und der International Normalised Ratio (INR) empfohlen mit deren Überwachung gemäß klinischer Standardpraxis während der Behandlung. Bei Diagnose eines FSV-Mangels sollte eine Ergänzungstherapie verschrieben werden.“ [1]	Unterschätzung bzw. Überschätzung der Patientenzahlen auszugehen ist. <u>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:</u> 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. 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.

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)
	Hierzu ist aus Sicht von Mirum zu berücksichtigen: Im Rahmen der Behandlung von Patienten mit cholestatischer Lebererkrankung aufgrund Alagille-Syndrom erfolgen jedenfalls regelhaft Laborkontrollen. In der Literatur empfohlen sind Labortests einschließlich Leberfunktionstests, Gammaglutamyltransferase, Serumgallensäuren, Serumcholesterin mit Lipidpanel, fettlösliche Vitaminwerte und Prothrombinzeit.[10] Die weitere Überwachung richtet sich nach dem Grad der Cholestase und eventuellen Komplikationen; es wird jedoch beispielsweise empfohlen, die Werte der fettlöslichen Vitamine bei Säuglingen und Kleinkindern zweimal jährlich zu überprüfen.[10] Damit bestehen nach Auffassung von Mirum keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, und es sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Denn ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen aufgrund der Erkrankung) anfallende	

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)
	Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht berücksichtigt. Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung der Unsicherheit der Zielpopulation durch Angabe einer Spanne - wie durch das IQWiG erfolgt. Keine Berücksichtigung von Leberfunktionstests als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Alagille-Syndrom.	

Literaturverzeichnis

1. Mirum Pharmaceuticals International B.V. ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS - Livmarli 9,5 mg/ml Lösung zum Einnehmen [online]. 12.2022. [Aufgerufen am 20.04.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/024035>.
2. Kamath BM, Ye W, Goodrich NP, Loomes KM, Romero R, Heubi JE, et al. Outcomes of Childhood Cholestasis in Alagille Syndrome: Results of a Multicenter Observational Study. *Hepatol Commun*. 2020 Mar;4(3):387-98.Epub 2020/12/15.
3. Vandriel SM, Li LT, She H, Wang JS, Gilbert MA, Jankowska I, et al. Natural history of liver disease in a large international cohort of children with Alagille syndrome: Results from the GALA study. *Hepatology*. 2023 Feb 1;77(2):512-29.Epub 2022/08/30.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ruxolitinib (neues Anwendungsgebiet) [online]. 2015. [Aufgerufen am 17.04.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3397/2015-10-15_AM-RL-XII_Ruxolitinib-nAWG_2015-04-15-D-161_TrG.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). [online]. 2021. [Aufgerufen am 17.04.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7552/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_TrG.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Cannabidiol (Dravet-Syndrom, ≥ 2 Jahre) [online]. 2021. [Aufgerufen am 21.04.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-600/2021-04-15_Geltende-Fassung_Cannabidiol-Dravet_D-595.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V -Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Maralixibat [online]. 2023. [Aufgerufen am 17.04.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/916/#nutzenbewertung>.
8. Mirum Pharmaceuticals International B.V. Studienbericht (CSR) zu ICONIC: Long-Term, Open-Label Study with a Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Drug Withdrawal Period of LUM001, an Apical Sodium-Dependent Bile Acid Transporter Inhibitor (ASBTi), in Patients with Alagille Syndrome. - Abschnitt 91 Protocol and amendments. 2020.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Maralixibat (cholestatischer Pruritus) -Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V - Projekt G23-02, IQWiG-Berichte Nr. 1534 [online]. 2023. [Aufgerufen am 17.04.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/916/#nutzenbewertung>.
10. Kamath BM, Loomes KM, Piccoli DA. Medical management of Alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010 Jun;50(6):580-6.Epub 2010/05/19.

Anhang

Tabellen aus der Nutzenbewertung vom 17.04.2023 in unveränderter Nummerierung

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

Anhang 1: Ergänzte Ergebnistabellen der Nutzenbewertung

Anhang 1.1 Allgemeine Angaben und zur Studie MRX-801

Tabelle 13: Allgemeine Angaben; Studien ICONIC und MRX-801

Allgemeine Angaben	ICONIC Gesamt n (%)	ICONIC Maralixibat ¹⁾ n (%)	ICONIC Placebo ¹⁾ n (%)	MRX-801 n (%) ²⁾
ITT-Population ³⁾	31 (100)	-	-	8 (100)
Sicherheitspopulation	31 (100)	-	-	8 (100)
RW-Population	-	13 (100)	16 (100)	-
Abgeschlossene Behandlung	14 (45) ⁴⁾	13 (100)	16 (100)	1 (13) ⁵⁾
Abbruch Einnahme der Studienmedikation, n (%)	16 (52) ⁶⁾	0	0	1 (13)
Aufgrund von:		-	-	
UE	5 (16)			-
Entscheidung Ärztin/Arzt	1 (3)			-
Entzug der Einverständniserklärung	1 (3)			1 (13)
Protokollamendment 3 nicht zugestimmt	5 (16)			-
Protokollamendment 4 nicht zugestimmt	4 (13)			-
Übergang in RW-Phase	29 (94) ⁷⁾	13 (100)	16 (100)	-
Langfristige Behandlungsphase	29 (94)	-	-	6 (75)
Optionale Behandlungsverlängerung	23 (74) ⁸⁾	-	-	
Langfristige optionale Behandlungsverlängerung	16 (52)	-	-	
Beginn einer Behandlung 2x täglich	15 (48)	-	-	-
Mittlere Behandlungsdauer ⁹⁾ , Tage (SD)	1.030 (668)	30 (4)	29 (3)	149 (50)
Mediane Behandlungsdauer ⁹⁾ , Tage (min; max)	714(36;1.796)	28 (25; 40)	28 (25; 35)	137(101;250)
Mediane Beobachtungsdauer, Tage (IQR)	979 (420; 1655) ^{a)}	28 (28; 31) ^{b)}	28 (28; 30) ^{b)}	169 (143; 208) ^{c)}
a) Beobachtungszeit in der Studie vom Zeitpunkt der Einverständniserklärung bis zum Ende der Teilnahme des Patienten				
b) Beobachtungszeit von Woche 18 bis Woche 22, der randomisierten Phase der Studie ICONIC				
c) Beobachtungszeit vom Zeitpunkt der Einverständniserklärung bis zum Ende der Teilnahme des Patienten				

- ¹⁾ Angaben beziehen sich auf die 4-wöchige RW-Phase.
- ²⁾ Zum Interims-Datenschnitt vom 04.05.2022.
- ³⁾ Definition, siehe Kapitel 2.4.
- ⁴⁾ Als abgeschlossene Behandlung war definiert, dass sich die Person zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts noch in der Studie befand.
- ⁵⁾ Bis zum Datenschnitt wurde die langfristige Behandlungsverlängerung von 1 Person abgeschlossen (Übergang in das „Expanded Access Program“). 5 Personen befinden sich weiterhin unter Behandlung.
- ⁶⁾ Therapieabbrüche, die während der Studienphase mit 2 tägl. Dosierungen auftraten, sind nicht enthalten (N = 1).
- ⁷⁾ Von den 31 eingeschlossenen Personen brachen 2 die Studie aufgrund von UE in der offenen Behandlungsphase bis Woche 18 ab.
- ⁸⁾ Von 29 Personen stimmten 5 dem neuen Protokollamendment 3 nicht zu, 1 Person brach die Studie zuvor aufgrund von UE ab.
- ⁹⁾ Die Angaben zur Behandlungsdauer der Studie ICONIC schließen auch Dosierungen von MRX > 400 µg/kg/Tag ein. Informationen zur Behandlungsdauer von MRX ≤ 400 µg/kg/Tag liegen nicht vor.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; **IQR: Interquartilsabstand; k.A.: keine Angabe;** MRX: Maralixibat; RW: Randomisierte Absetzphase; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulationen zu Baseline der Studien ICONIC und Studie MRX-801

Charakterisierung der Studienpopulationen	Studie ICONIC			Studie MRX-801
Merkmal	Gesamt N = 31	Maralixibat ¹⁾ N = 13	Placebo ¹⁾ N = 16	Maralixibat N = 8
<i>Alter (Jahre)</i>				<i>(Monate)</i>
MW (SD)	5,4 (4,25)	5,5 (5,03)	5,8 (3,75)	6,5 (2,51)
Median (min; max)	5,0 (1; 15)	4,0 (1; 15)	5,0 (1; 14)	7,0 (2; 10)
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i>				
< 2 Jahre	6 (19,4)	3 (23,1)	2 (12,5)	8 (100)
2–4 Jahre	9 (29,0)	5 (38,5)	3 (18,8)	-
5–8 Jahre	9 (29,0)	2 (15,4)	7 (43,8)	-
9–12 Jahre	4 (12,9)	1 (7,7)	3 (18,8)	-
13–18 Jahre	3 (9,7)	2 (15,4)	1 (6,3)	-
<i>Geschlecht, n (%)</i>				
männlich	19 (61,3)	9 (69,2)	10 (62,5)	7 (87,5)
weiblich	12 (38,7)	4 (30,8)	6 (37,5)	1 (12,5)
<i>Land, n (%)</i>				
Australien	9 (29,0)	5 (38,5)	4 (25,0)	0
Belgien	5 (16,1)	1 (7,7)	2 (12,5)	1 (12,5)
Frankreich	9 (29,0)	3 (23,1)	6 (37,5)	1 (12,5)
Spanien	3 (9,7)	2 (15,4)	1 (6,3)	0
Polen	2 (6,5)	0	2 (12,5)	1 (12,5)
Großbritannien	3 (9,7)	2 (15,4)	1 (6,3)	2 (25,0)
Vereinigte Staaten	0	0	0	3 (37,5)
<i>Größe (z-Score)</i>				
MW (SD)	-1,67 (1,34)	-1,54 (1,26)	-1,84 (1,48)	-2,64 (1,59)
Median (min; max)	-1,58 (-5,62; 0,42)	-1,67 (-4,22; 0,42)	-1,54 (-5,62; 0,13)	-2,66 (-4,6; 0,5)
<i>Gewicht (z-Score)</i>				
MW (SD)	-1,70 (1,18)	-1,70 (1,33)	-1,60 (0,98)	-2,53 (1,55)
Median (min; max)	-1,63 (-4,67; 0,11)	-1,67 (-4,67; 0,11)	-1,61 (-3,37; 0,08)	-2,27 (-5,3; -0,0)

Charakterisierung der Studienpopulationen	Studie ICONIC			Studie MRX-801
Merkmal	Gesamt N = 31	Maralixibat ¹⁾ N = 13	Placebo ¹⁾ N = 16	Maralixibat N = 8
<i>Zeit seit ALGS-Diagnose (Monate)</i> MW (SD) Median (min; max)	66,2 (50,38) 58,0 (5; 179)	64,5 (57,75) 44,0 (5; 179)	73,2 (45,50) 60,5 (13; 170)	k. A. ⁵
<i>Familiäre ALGS-Vorgeschichte, n (%)²⁾</i> ja nein unbekannt	8 (25,8) 22 (71,0) 1 (3,2)	1 (7,7) 12 (92,3) 0	7 (43,8) 8 (50,0) 1 (6,3)	k. A. ⁵
<i>Mangel an Gallengängen, n (%)²⁾</i> ja nein unbekannt	18 (58,1) 4 (12,9) 9 (29,0)	4 (30,8) 3 (23,1) 6 (46,2)	12 (75,0) 1 (6,3) 3 (18,8)	k. A. ⁵
<i>Vorhandensein einer Mutation, n (%)²⁾</i> JAGGED1	31 (100)	13 (100)	16 (100)	k. A. ⁵
<i>Weitere klinische Merkmale des ALGS, n (%)²⁾³⁾</i> Chronische Cholestase Erkrankungen des Herzens Nierenanomalien Vaskuläre Anomalien Skelettale Anomalien Okuläre Anomalien Charakteristische Gesichtsmerkmale	31 (100) 29 (93,5) 12 (38,7) 5 (16,1) 17 (54,8) 17 (54,8) 29 (93,5)	13 (100) 12 (92,3) 4 (30,8) 1 (7,7) 7 (53,8) 7 (53,8) 12 (92,3)	16 (100) 15 (93,8) 8 (50,0) 3 (18,8) 9 (56,3) 8 (50,0) 15 (93,8)	k. A. ⁵
Begleiterkrankungen	k. A.	k. A.	k. A.	k. A. ⁵
<i>Vorthherapie(n) für Juckreiz zu Studienbeginn, n (%)</i> Ja	29 (93,5)	12 (92,3)	15 (93,8)	3 (37,5)
<i>ItchRO(Obs) – Wöchentlicher Durchschnitt des maximalen Tageswerts</i> MW (SD) Median (min; max)	3,1 (0,5) 3,1 (2,0; 4,0)	3,1 (0,4) 3,3 (2,43; 3,86)	3,1 (0,5) 3,0 (2,0; 4,0)	k. A. ⁵

Charakterisierung der Studienpopulationen	Studie ICONIC			Studie MRX-801
Merkmal	Gesamt N = 31	Maralixibat ¹⁾ N = 13	Placebo ¹⁾ N = 16	Maralixibat N = 8
<i>Klinische Xanthom-Skala, n (%)⁴⁾</i>				
0	17 (54,8)	6 (46,2)	9 (56,3)	k. A. ⁵⁾
1	8 (25,8)	4 (30,8)	4 (25,0)	
2	1 (3,2)	1 (7,7)	0	
3	3 (9,7)	1 (7,7)	2 (12,5)	
4	2 (6,5)	1 (7,7)	1 (6,3)	
<i>Serumgallensäure (μmol/l)</i>				
MW (SD)	283,4 (210,6)	318,0 (233,7)	249,6 (196,8)	347,6 (275,1)
Median (min; max)	275,6 (20,2; 748,5)	335,4 (30,9; 748,5)	195,8 (20,2; 583,4)	259,9 (136,2; 993,0)
<i>Gesamtbilirubin (mg/dl)</i>				
MW (SD)	6,09 (5,78)	6,52 (6,57)	4,83 (4,27)	161,12 (104,87)
Median (min; max)	4,60 (0,4; 20,5)	4,60 (0,5; 20,5)	2,85 (0,4; 13,4)	158,76 (14,6; 337,3)
<i>Direktes Bilirubin (mg/dl)</i>				
MW (SD)	4,57 (3,67)	4,69 (3,80)	4,04 (3,59)	124,55 (68,88)
Median (min; max)	4,10 (0,2; 10,0)	4,10 (0,2; 10,0)	2,70 (0,2; 10,0)	118,0 (8,5; 222,2)

¹⁾ Die Randomisierung erfolgte am Ende der offenen Behandlungsphase nach Woche 18. Die dargestellten Charakteristika beziehen sich auf die Baseline der Gesamtstudie.

²⁾ Diagnostische Kriterium der ALGS – siehe Anhang.

³⁾ Personen, für die mehr als ein klinisches ALGS-Merkmal berichtet ist, werden in jeder angegebenen Kategorie gezählt.

⁴⁾ Die klinische Xanthom-Skala ist eine 5-Punkte-Skala (0 = kein; 1 = minimal; 2 = moderat; 3 = entstellend; 4 = behindernd).

⁵⁾ Daten nicht in der Studie erfasst.

Abkürzungen: ALGS: Alagille-Syndrom; ItchRO(Obs): Itch Reported Outcome (Observer); k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung;

1.1.1.1.1 Anhang 1.2 Effektivität zur Studie ICONIC

Tabelle 16: Anteil der Tage bzw. Personen mit einem Wert von ≤ 1 Punkt im ItchRO in der Erhebung am Morgen; Studie ICONIC, RW-Phase (Woche 19 bis Woche 22)

Studie ICONIC ItchRO	Maralixibat N = 13 ¹⁾	Placebo N = 16 ¹⁾	Maralixibat vs. Placebo
Erhebung am Morgen, betreuerberichtet (ItchRO(Obs))			
Woche 19 bis 22 Gesamtzahl der Tage (= im Beobachtungszeitraum)Gesamtzahl der Tage mit Erhebung, N ²⁾ Tage mit ≤ 1 Punkt, n (%)	k. A. 389 k. A. 368 435 186 (51) 190 (44)	k. A. 466 k. A. 455 127 (28)	k. A. RR: 1,91 [1,04; 3,52] OR: 2,91 [1,003; 8,41] RD: 24,9% [0,8%; 49,7%]
Anteil Personen mit wöchentlichem Durchschnittswert ≤ 1 Punkt zu Woche 22	k. A. n=12 5 (38)	k. A. 1 (6)	k. A. RR: 6,67 [0,89; 49,87] OR: 10,71 [1,05; 109,78] RD: 35,4% [5,1%; 65,7%]
Erhebung am Morgen, patientenberichtet (ItchRO(Pt))			
	N = 5	N = 9	
Woche 19 bis 22 Gesamtzahl der Tage (= im Beobachtungszeitraum)Gesamtzahl der Tage mit Erhebung, N ²⁾ Tage mit ≤ 1 Punkt, n (%)	k. A. 147 k. A. 142 233 123(87) 136 (58)	k. A. 264 k. A. 258 109 (42)	k. A. RR: 2,07 [1,35; 3,18] OR: 9,13 [3,36; 24,84] RD: 44,9% [25,8%; 64,1%]
Anteil Personen mit wöchentlichem Durchschnittswert ≤ 1 Punkt zu Woche 22	k. A. 3 (60)	k. A. 1 (11)	k. A. RR: 5,40 [0,74; 39,17] OR: 12,00 [0,77; 186,36] RD: 48,9% [1,3%; 96,5%]

¹⁾ RW-Population.

²⁾ Anzahl der Erhebungen in der Bezugsperiode. Die maximal mögliche Anzahl an Erhebungen entspricht der kumulierten Anzahl der Tage, in denen sich alle Personen im jeweiligen Studienzeitraum befanden.

Abkürzungen: ItchRO: Itch Reported Outcome; ItchRO(Obs): Itch Reported Outcome (Observer); ItchRO(Pt): Itch Reported Outcome (Patient); k. A.: keine Angabe; RD: Risikodifferenz; RW: Randomisierte Absetzphase; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio.

(siehe ICONIC CSR table 14.2.1.14 and 14.2.11.5)

Tabelle 19: Responderanalysen zur Verbesserung im ItchRO in der Erhebung am Morgen; Studie ICONIC, ITT-Population

Studie ICONIC ItchRO	Gesamt ItchRO(Obs) N = 31	Gesamt ItchRO(Pt) N = 14 16 ¹⁾
Woche 18 Verbesserung $\geq$ 1 Punkt, n (%) ²⁾	n=29 21 (68)	k. A. 13 (93)
Woche 48 Verbesserung $\geq$ 1 Punkt, n (%)	n = 29 21 (68)	k. A. 12 (86)

¹⁾ Subpopulation der $\geq$ 5-Jährigen in der Studie ICONIC, **patientenberichtet**.

²⁾ Anteil bezogen auf die Gesamtpopulation; fehlende Werte wurden als Non-Responder gewertet.

Abkürzungen: ItchRO: Itch Reported Outcome; ItchRO(Obs): Itch Reported Outcome (Observer); ItchRO(Pt): Itch Reported Outcome (Patient); k. A.: keine Angabe.

Tabelle 22: Veränderung anthropometrischer Parameter; Studie ICONIC, ITT-Population

Studie ICONIC Anthropometrische Parameter	Gesamt N = 31
Körpergröße (z-Score)	
Baseline MW (SD)	-1,668 (1,341)
Woche 18, n (%) MW (SD)	29 (94) -1,581 (1,292)
Veränderung von Baseline zu Woche 18 MW (SD)	0,124 (0,432)
Woche 22, n (%) MW (SD)	k. A. 29 (94)
Veränderung von Baseline zu Woche 22 MW (SD)	-1,490 (1,380) 0,215 (0,535)
Woche 48, n (%) MW (SD)	28 (90) -1,436 (1,127)
Veränderung von Baseline zu Woche 48 MW (SD)	0,178 (0,501)

(siehe auch ICONIC CSR, table 14.2.27.1)

Studie ICONIC Anthropometrische Parameter	Gesamt N = 31
Körpergewicht (z-Score)	
Baseline MW (SD)	-1,700 (1,184)
Woche 18, n (%) MW (SD)	29 (94) -1,624 (1,110)
Veränderung von Baseline zu Woche 18 MW (SD)	0,019 (0,324)
Woche 22, n (%) MW (SD)	k. A. 29 (94)
Veränderung von Baseline zu Woche 22 MW (SD)	-1,712 (1,140) -0,070 (0,430)
Woche 48, n (%) MW (SD)	28 (90) -1,517 (0,970)
Veränderung von Baseline zu Woche 48 MW (SD)	0,018 (0,422)

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

(siehe auch ICONIC CSR, table 14.2.28.1)

1.1.1.1.2 Anhang 1.3 Sicherheit zur Studie ICONIC

Dargestellt ist jeweils der FINALE. Datenschnitt. Abweichungen zur Interimsanalyse bestehen nur in Tabelle 30 bei einzelnen SOC.

Tabelle 29: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der Behandlungsphase; Studien ICONIC und MRX-801

Zusammenfassung der UE Personen mit mindestens einem ...	ICONIC Gesamt			MRX-801
	Maralixibat <400µg/kg/Tag ¹⁾ N=31 n (%)	Maralixibat 400µg/kg/Tag N=31 n (%)	Maralixibat ≤400µg/kg/Tag N=31 n (%)	Maralixibat N=8 n (%)
UE	27 (87,1)	30 (96,8)	31 (100,0)	7 (88,0)
UE CTCAE-Grad ≥3	1 (3,2)	9 (29,0)	10 (32,3)	4 (50,0)
SUE	0	9 (29,0)	9 (29,0)	4 (50,0)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	1 (3,2)	5 (16,1)	6 (19,4)	0

¹⁾ Diese Dosiskategorie umfasst die UE unter den Dosierungen der Auftitrationsphase in Woche 1–6, allen Auftitrierungen nach möglichen Dosisunterbrechungen sowie entsprechenden Dosisreduzierungen.

²⁾ Falls in den CTCAE keine Graduierung für ein bestimmtes UE verfügbar ist, erfolgt die Einstufung in „mild“, „moderat“ oder „schwer“ durch das Prüfpersonal.

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

Tabelle 30: UE mit Inzidenz ≥ 10 % nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Terms;
Studien ICONIC und MRX-801¹⁾

UE mit Inzidenz ≥ 10 % MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	ICONIC Gesamt			MRX-801 ²⁾
	Maralixibat <400µg/kg/Tag N=31 n (%)	Maralixibat 400µg/kg/Tag N=31 n (%)	Maralixibat ≤400µg/kg/Tag N=31 n (%)	Maralixibat N=8 n (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (29,0)	18 (58,1)	20 (64,5)	4 (50,0)
Pyrexie	8 (25,8)	15 (48,4)	16 (51,6)	3 (37,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (16,1)	16 (51,6)	19 (61,3)	3 (38,0)
Husten	2 (6,5)	11 (35,5)	13 (41,9)	-
Schmerzen im Oropharynx	1 (3,2)	5 (16,1)	6 (19,4)	-
Rhinorrhoe				2 (25,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	3 (9,7)	5 (16,1)	7 (22,6)	2 (25,0)
Pruritus	2 (6,5)	4 (12,9)	5 (16,1)	-
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (3,2)	4 (12,9)	5 (16,1)	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	17 (54,8)	23 (74,2)	24 (77,4)	5 (62,5)
Abdominalschmerz	10 (32,3)	16 (51,6)	17 (54,8)	3 (37,5)
Diarrhö	9 (29,0)	11 (35,5)	15 (48,4)	3 (37,5)
Erbrechen	5 (16,1)	11 (35,5)	14 (45,2)	-
Zahnen				3 (37,5)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (16,1)	9 (29,0)	11 (35,5)	2 (25,0)
Kopfschmerzen	4 (12,9)	6 (19,4)	8 (25,8)	-
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0	4 (12,9)	4 (12,9)	-
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	18 (58,1)	25 (80,6)	27 (87,1)	6 (75,0)
Ohreninfektion	1 (3,2)	6 (19,4)	6 (19,4)	-
Gastroenteritis	0	5 (16,1)	5 (16,1)	-
Grippe	3 (9,7)	2 (6,5)	5 (16,1)	-
Nasopharyngitis	8 (25,8)	9 (29,0)	12 (38,7)	4 (50,0)
Infektion der oberen Atemwege	5 (16,1)	8 (25,8)	9 (29,0)	-
Virusinfektion	1 (3,2)	6 (19,4)	7 (22,6)	-
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	3 (9,7)	4 (12,9)	4 (12,9)	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (3,2)	3 (9,7)	4 (12,9)	-
Untersuchungen	1 (3,2)	5 (16,1)	6 (19,4)	-
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (6,5)	13 (41,9)	13 (41,9)	-
Sturz	2 (6,5)	5 (16,1)	6 (19,4)	-

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

²⁾ Für die Studie MRX-801 wurden nur UE nach SOC und PT dargestellt, die bei mind. 2 Personen aufgetreten sind.

Abkürzungen: -: UE mit Inzidenz < 10 % bzw. bei mind. 2 Personen; k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 31: Schwere UE (Grad 3 oder höher), die bei ≥5% der Personen aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studien ICONIC (finaler Datenschnitt) und MRX-801¹⁾

Schwere UE (Grad 3 oder höher), die bei ≥5% der Personen aufgetreten sind <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	ICONIC Gesamt			MRX-801 ²⁾
	Maralixibat <400µg/kg/Tag N=31 n (%)	Maralixibat 400µg/kg/Tag N=31 n (%)	Maralixibat ≤400µg/kg/Tag N=31 n (%)	Maralixibat N=8 n (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	-	-	-	2 (25)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (3,2)	2 (6,5)	3 (9,7)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0	2 (6,5)	2 (6,5)	2 (25)
Abdominalschmerz	0	2 (6,5)	2 (6,5)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	-	-	-	2 (25)
Untersuchungen	0	3 (9,7)	3 (9,7)	-
Alanin-Aminotransferase erhöht	0	2 (6,5)	2 (6,5)	-
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0	2 (6,5)	2 (6,5)	-

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

²⁾ Für die Studie MRX-801 wurden nur UE nach SOC und PT dargestellt, die bei mind. 2 Personen aufgetreten sind.

Abkürzungen: -: Schwere UE mit Inzidenz < 5 % bzw. bei mind. 2 Personen; k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 32: SUE, die bei $\geq 5\%$ der Personen aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studien ICONIC (finaler Datenschnitt) und MRX-801¹⁾

SUE, die bei $\geq 5\%$ der Personen aufgetreten sind <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	ICONIC Gesamt			MRX-801 ²⁾
	Maralixibat $<400\mu\text{g/kg/Tag}$ N=31 n (%)	Maralixibat $400\mu\text{g/kg/Tag}$ N=31 n (%)	Maralixibat $\leq 400\mu\text{g/kg/Tag}$ N=31 n (%)	Maralixibat N=8 n (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	-	-		2 (25)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0	3 (9,7)	3 (9,7)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0	5 (16,1)	5 (16,1)	2 (25)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0	2 (6,5)	2 (6,5)	

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

²⁾ Für die Studie MRX-801 wurden nur UE nach SOC und PT dargestellt, die bei mind. 2 Personen aufgetreten sind.

³⁾ Es traten keine PT mit einer Inzidenz von $\geq 5\%$ auf.

Abkürzungen: -: SUE mit Inzidenz $< 5\%$ bzw. bei mind. 2 Personen; k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 33: UE von besonderem Interesse; Studie ICONIC (finaler Datenschnitt)

Studie ICONIC UE von besonderem Interesse ¹⁾	ICONIC Gesamt		
	Maralixibat <400µg/kg/Tag N=31 n (%)	Maralixibat 400µg/kg/Tag N=31 n (%)	Maralixibat ≤400µg/kg/Tag N=31 n (%)
Diarrhö²⁾			
Jegliches Ereignis	9 (29,0)	15 (48,4)	19 (61,3)
SUE	0	2 (6,5)	2 (6,5)
Schwere UE (Grad 3 oder höher)	0	0	0
Ereignisse im Zusammenhang mit erhöhtem Bilirubin³⁾			
Jegliches Ereignis	0	1 (3,2)	1 (3,2)
SUE	0	1 (3,2)	1 (3,2)
Schwere UE (Grad 3 oder höher)	0	1 (3,2)	1 (3,2)
Ereignisse im Zusammenhang mit erhöhten Transaminasen⁴⁾			
Jegliches Ereignis	0	3 (9,7)	3 (9,7)
SUE	0	0	0
Schwere UE (Grad 3 oder höher)	0	2 (6,5)	2 (6,5)
Ereignisse im Zusammenhang mit Mängeln der fettlöslichen Vitamine⁵⁾			
Jegliches Ereignis	5 (16,1)	6 (19,4)	9 (29,0)
SUE	0	1 (3,2)	1 (3,2)
Schwere UE (Grad 3 oder höher)	0	0	0

¹⁾ In den Studienunterlagen des Dossiers wird der Begriff „Adverse Events of Special Interest“ bzw. „UE von speziellem Interesse“ verwendet.

²⁾ Umfasst UE der PT „Diarrhö“ oder „Gastroenteritis“.

³⁾ Definiert als PT „Bilirubin im Blut erhöht“.

⁴⁾ Umfasst UE der PT „Alanin-Aminotransferase erhöht“ oder „Aspartat-Aminotransferase erhöht“.

⁵⁾ Umfasst viele im Anhang des SAP gelistete, SOC-übergreifende PT.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; PT: Preferred Term; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SAP: Statistischer Analyseplan; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis.

1.1.1.1.3 Anhang 1.4 Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ICONIC – vergleichende RW-Phase und 48- Wochen-Daten

Tabelle 34: Zusammenfassende Darstellung der vergleichenden Ergebnisse der Studie ICONIC – RW-Phase

Studie ICONIC ¹⁾ Darstellung der Ergebnisse	Maralixibat N = 13 ²⁾				Placebo N = 16 ²⁾				Intervention vs. Kontrolle	Effekt
Mortalität										
	N ³⁾	Ereignisse, n (%)			N ³⁾	Ereignisse, n (%)				
Todesfälle	13	0			16	0			-	↔
Morbidität										
ItchRO(Obs) ⁷⁾	N ⁴⁾	Ereignisse, n (%)			N ⁴⁾	Ereignisse, n (%)			Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert	
Anteil Tage mit einem Wert ≤ 1 Punkt; Erhebung am Morgen	368 435	186 (51) 190 (44)			455	127 (28)			1,91 [1,04; 3,52]; 0,0379	↑
Anteil Personen mit einem Wert ≤ 1 Punkt	12	5 (38)			16	1 (6)			6,67 [0,89; 49,87]; 0,0646	↔
ItchRO(Pt) ⁷⁾	N ⁵⁾	Ereignisse, n (%)			N ⁵⁾	Ereignisse, n (%)			Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert	
Anteil Tage mit einem Wert ≤ 1 Punkt; Erhebung am Morgen	142 233	132 (87) 136 (58)			258	109 (42)			2,07 [1,35; 3,18]; 0,0008	↑
Anteil Personen mit einem Wert ≤ 1 Punkt	5	3 (60)			9	1 (11)			5,40 [0,74; 39,17]; 0,0953	↔
ItchRO(Obs) ⁷⁾	Woche 18		Veränderung in der RW-Phase ⁶⁾		Woche 18		Veränderung in der RW-Phase ⁶⁾		LS-Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert ⁶⁾	
	N ³⁾	MW (SD)	N ³⁾	LS MW (SE)	N ³⁾	MW (SD)	N ³⁾	LS MW (SE)		

Erhebung am Morgen	13	1,30 (0,86)	12	0,22 (0,23)	16	1,13 (0,85)	16	1,70 (0,20)	-1,48 [-2,12; -0,84]; < 0,0001	↑
ItchRO(Pt)⁷⁾	<i>Woche 18</i>		<i>Veränderung in der RW-Phase⁶⁾</i>		<i>Woche 18</i>		<i>Veränderung in der RW-Phase⁶⁾</i>		<i>LS-Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert⁶⁾</i>	
	<i>N³⁾</i>	<i>MW (SD)</i>	<i>N³⁾</i>	<i>LS MW (SE)</i>	<i>N³⁾</i>	<i>MW (SD)</i>	<i>N³⁾</i>	<i>LS MW (SE)</i>		
	<i>N = 5⁸⁾</i>				<i>N = 11⁸⁾</i>					
Erhebung am Morgen	5	0,77 (0,76)	5	-0,15 (0,37)	9	0,87 (0,88)	9	1,84 (0,28)	-1,99 [-3,01; -0,97]; < 0,0013	↑

Studie ICONIC¹⁾ Darstellung der Ergebnisse	Maralixibat N = 13²⁾				Placebo N = 16²⁾				Intervention vs. Kontrolle	Effekt
PedsQL-Fatigue⁹⁾	<i>Woche 18</i>		<i>Veränderung in der RW-Phase⁶⁾</i>		<i>Woche 18</i>		<i>Veränderung in der RW-Phase⁶⁾</i>		<i>LS-Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert⁶⁾</i>	
	<i>N³⁾</i>	<i>MW (SD)</i>	<i>N³⁾</i>	<i>LS MW (SE)</i>	<i>N³⁾</i>	<i>MW (SD)</i>	<i>N³⁾</i>	<i>LS MW (SE)</i>		
	<i>N = 10¹⁰⁾</i>				<i>N = 14¹⁰⁾</i>					
Elternversion	9	74,85 (11,01)	9	-2,96 (6,05)	14	71,03 (14,88)	12	-16,99 (5,24)	14,03 [-2,78; 30,84]; 0,0966	↔
	<i>N = 5⁸⁾</i>				<i>N = 11⁸⁾</i>					
Kinderversion	5	61,94 (13,49)	5	1,05 (7,85)	10	61,59 (10,48)	9	-8,53 (5,85)	9,57 [-11,97; 31,11]; 0,3490	↔
Lebensqualität										
PedsQL⁹⁾	<i>Woche 18</i>		<i>Veränderung in der RW-Phase⁶⁾</i>		<i>Woche 18</i>		<i>Veränderung in der RW-Phase⁶⁾</i>		<i>LS-Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert⁶⁾</i>	
	<i>N³⁾</i>	<i>MW (SD)</i>	<i>N³⁾</i>	<i>LS MW (SE)</i>	<i>N³⁾</i>	<i>MW (SD)</i>	<i>N³⁾</i>	<i>LS MW (SE)</i>		
Elternversion	12	74,80 (10,37)	12	-6,69 (4,51)	16	68,24 (16,43)	16	-9,03 (3,89)	2,33 [-10,08; 14,75]; 0,7018	↔
	<i>N = 5⁸⁾</i>				<i>N = 11⁸⁾</i>					
Kinderversion	5	66,74 (11,07)	5	4,35 (4,46)	10	70,43 (10,10)	9	-3,50 (3,31)	7,85 [-4,44; 20,13]; 0,1874	↔

¹⁾ Finaler Datenschnitt vom 21.08.2020.

²⁾ RW-Population bestehend aus allen randomisierten Personen, die mind. eine Dosis Maralixibat erhalten haben.

³⁾ Anzahl berücksichtigter Personen.

⁴⁾ Kumulierte Anzahl der Erhebungen in der RW-Periode bei allen Personen aus der RW-Population.

- ⁵⁾ Kumulierte Anzahl der Erhebungen in der RW-Periode bei allen Personen aus der RW-Population, die den ItchRO(Pt) beantworteten.
- ⁶⁾ Gemischtes ANCOVA-Modell mit „Behandlungsgruppe“ als festen Effekt und „Baseline-Wert“ als Kovariate.
- ⁷⁾ Skala von 0 bis 4. Eine höhere Punktzahl repräsentiert einen stärkeren Pruritus.
- ⁸⁾ Subgruppe der RW-Population im Alter von ≥ 5 Jahren.
- ⁹⁾ Skala von 0 bis 100: Eine höhere Punktzahl repräsentiert eine bessere Lebensqualität bzw. Fatigue.
- ¹⁰⁾ Subgruppe der RW-Population im Alter von ≥ 2 Jahren.

Abkürzungen: ANCOVA: Analysis of Covariance; ItchRO(Obs): Itch Reported Outcome (Observer); ItchRO(Pt): Itch Reported Outcome (Patient); k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; n. b.: nicht beurteilbar; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PedsQL-Fatigue: Pediatric Quality of Life Inventory – Multidimensional Fatigue Scale; RW: Randomisierte Absetzphase; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Tabelle 35: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ICONIC – Unkontrollierte Maralixibat-Behandlung

Studie ICONIC ¹⁾ Darstellung der Ergebnisse	Maralixibat N =°31	
Mortalität		
	N	Personen mit Ereignis, n (%)
Todesfälle	31	0
Morbidität		
ItchRO		
ItchRO(Obs): Wöchentlicher Durchschnitt der Erhebung am Morgen – Anteil ≤ 1 Punkt	N	Personen mit Ereignis, n (%)
Zu Woche 48	31	21 (68) k.-A.
ItchRO(Pt): Wöchentlicher Durchschnitt der Erhebung am Morgen – Anteil ≤ 1 Punkt	N	Personen mit Ereignis, n (%)
Zu Woche 48	14	12 (86) k.-A.
ItchRO(Obs): Wöchentlicher Durchschnitt der Erhebung am Morgen	N	MW (SD)
Woche 48 Absoluter Wert Absolute Veränderung	28	1,28 (1,14) -1,62 (1,30)
ItchRO(Pt): Wöchentlicher Durchschnitt der Erhebung am Morgen	N	MW (SD)
Woche 48 Absoluter Wert Absolute Veränderung	14	0,65 (0,76) -2,25 (1,01)
ItchRO(Obs): Wöchentlicher Durchschnitt der Erhebung am Morgen – Responderanalysen	N	Personen mit Ereignis, n (%)
Verbesserung ≥ 1 Punkt zu Woche 48	31	21 (68)
ItchRO(Pt): Wöchentlicher Durchschnitt der Erhebung am Morgen – Responderanalysen	N	Personen mit Ereignis, n (%)
Verbesserung ≥ 1 Punkt zu Woche 48	14	12 (86) k.-A.
Körperliche Entwicklung ²⁾	N ³⁾	MW (SD)
Körpergröße (z-Score)		
Woche 48 Absoluter Wert Absolute Veränderung	28	-1,436 (1,127) 0,178 (0,501)
Körpergewicht (z-Score)		
Woche 48 Absoluter Wert Absolute Veränderung	28	-1,517 (0,970) 0,018 (0,422)

Studie ICONIC¹⁾ Darstellung der Ergebnisse	Maralixibat N = °31	
PedsQL-Fatigue (Parent)	<i>N</i>	<i>MW (SD)</i>
Woche 48	21	N = 22 ⁴⁾
Absoluter Wert		73,99 (15,46)
Absolute Veränderung		20,30 (24,87)
PedsQL-Fatigue (Child)	<i>N</i>	<i>MW (SD)</i>
Woche 48	13	N = 14 ⁵⁾
Absoluter Wert		64,88 (19,17)
Absolute Veränderung,		5,66 (13,91)
Lebensqualität		
PedsQL (Parent)	<i>N</i>	<i>MW (SD)</i>
Woche 48	27	
Absoluter Wert		68,34 (15,50)
Absolute Veränderung		8,94 (18,74)
PedsQL (Child)	<i>N</i>	<i>MW (SD)</i>
Woche 48	14	N = 14 ⁵⁾
Absoluter Wert		69,88 (17,69)
Absolute Veränderung		4,35 (15,15)
Sicherheit⁶⁾⁷⁾	<i>N</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>
Schwere UE ⁸⁾	31	10 (32) k.-A.
SUE	31	9 (29)
Therapieabbruch aufgrund von UE	31	6 (19)

¹⁾ Finaler Datenschnitt vom 21.08.2020.

²⁾ Skala von 0 bis 4: Eine höhere Punktzahl repräsentiert einen stärkeren Pruritus.

³⁾ Die Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen herangezogen wurden.

⁴⁾ Subgruppe der ITT-Population im Alter von ≥ 2 Jahren.

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

⁶⁾ Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind in Kapitel 3.5 dargestellt.

⁷⁾ Bei der Auswertung sind alle UE relevant, die unter einer fachinformationskonformen Dosis von ≤ 400 $\mu\text{g/kg/Tag}$ aufgetreten sind. Diese Angaben sind den Unterlagen des pU nicht zu entnehmen. Für die SUE und die Anzahl der Therapieabbrüche aufgrund von UE können die Ereignisse den Ergebnistabellen des pU entnommen werden.

⁸⁾ CTCAE-Grad ≥ 3 .

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ItchRO: Itch Reported Outcome; ItchRO(Obs): Itch Reported Outcome (Observer); ItchRO(Pt): Itch Reported Outcome (Patient); k.-A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PedsQL-Fatigue: Pediatric Quality of Life Inventory – Multidimensional Fatigue Scale; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SD: Standardabweichung; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

5.2 Stellungnahme von Prof. Dr. med. Ulrich Baumann, Dr. med. Eva-Doreen Pfister

Datum	03. Mai 2023
Stellungnahme zu	Maralixibat (Livmarli®) (cholestatischer Pruritus bei Alagille-Syndrom, ≥ 2 Monate) 2023-01-15-D-904
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Ulrich Baumann Dr. med. Eva-Doreen Pfister Medizinische Hochschule Hannover Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber und Stoffwechselerkrankungen, Schwerpunktprofessur Pädiatrische Gastroenterologie und Hepatologie, Kinderklinik der Med. Hochschule Hannover Carl-Neuberg-Straße 1 30625 Hannover Telefon: 0511 532-3233 E-Mail: Baumann.U@mh-hannover.de, Pfister.Eva-Doreen@mh-hannover.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ulrich Baumann, Dr. med. Eva-Doreen Pfister

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Medizinische Hochschule Hannover mit dem Schwerpunkt Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Lebertransplantation ist seit vielen Jahren unter den führenden europäischen Kompetenzzentren für cholestatische Kinderkrankheiten etabliert. Zur am 17.04.2023 vom G-BA veröffentlichten Nutzenbewertung für den Wirkstoff Maralixibat nehmen wir wie folgt Stellung:	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ulrich Baumann, Dr. med. Eva-Doreen Pfister

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 9 ff.	Erkrankung Alagille-Syndrom Das Alagille-Syndrom (ALGS) ist eine autosomal-dominante Störung, die durch unterschiedliche Anomalien von Leber, Herz, Gesicht, Skelett, Nieren, Gefäßen und Augen gekennzeichnet ist. Genetisch ist sie mit Varianten in JAG1 und NOTCH2 assoziiert, die für einen Liganden und einen Rezeptor des NOTCH-Signalwegs (NSP) kodieren.[1, 2] Klinisch haben viele Patienten einen ausgeprägten Juckreiz und nicht selten wird eine Lebertransplantation im Kindesalter gestellt: Rund die Hälfte der Kinder mit Diagnose im Säuglingsalter benötigen im Verlauf eine Lebertransplantation. Dabei bestehen innerhalb der europäischen Länder bedeutsame Unterschiede für Kinder, die eine Transplantation benötigen, so dass hier weitere Bemühungen notwendig sind.[3] Bedarf / Studienlage Maralixibat bei ALGS Die Zulassung von Maralixibat zur Behandlung des cholestatischen Pruritus bei ALGS beruht wesentlich auf der klinischen randomisierten Studie ICONIC [4], sowie Daten für Säuglinge aus	Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. 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.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ulrich Baumann, Dr. med. Eva-Doreen Pfister

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Studie MRX-801. Für die klinische Anwendung ist die Zulassung bereits ab 2 Monaten Patientenalter bedeutsam. Der bei ALGS empfundene cholestatische Pruritus zählt zu den schwersten Formen des Pruritus, welche bei chronischen Lebererkrankungen auftreten. Bisher bestanden keine zugelassenen medizinischen Interventionen, die zudem oft nur wenig effektiv sind. Der iBAT-Inhibitor Maralixibat reduziert den cholestatischen Pruritus bei ALGS in relevantem Ausmaß und bei guter Verträglichkeit. Weitere klinisch relevante Effekte beinhalten Wachstum und Lebensqualität.[4] Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung der klinischen Relevanz von Wirksamkeit und Sicherheit von Maralixibat.	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.

Literaturverzeichnis

1. Buhl, N., Pfister, E.D., Bohne, J., Baumann, U., Hartleben, B., Schlegelberger, B., Illig, T., Skawran, B. und Stalke, A. 2022. Functional characterization of a JAG1 5'UTR variant in a patient with clinically observed Alagille syndrome. *Clin Genet*, 102 (3), 248-250.
2. Junge, N., Dingemann, J., Petersen, C., Manns, M.P., Richter, N., Klempnauer, J., Baumann, U., Schneider, A. 2018. Gallengangatresie und angeborene Cholestasesyndrome. *Der Internist*, 59, 1146–1156.
3. Goyet, J.V., Illhardt, T., Chardot, C., Dike, P.N., Baumann, U. Brandt, K. Wildhaber, B.E., Pakarinen, M., di Francesco, F., Sturm, E., et al. (2022). Variability of Care and Access to Transplantation for Children with Biliary Atresia Who Need a Liver Replacement. *J Clin Med*, 11 (8), 2142.
4. Gonzales, E., Hardikar, W., Stormon, M., Baker, A., Hierro, L., Gliwicz, D., et al. (2021). Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study. *Lancet*, 398 (10311), 1581-1592.

5.3 Stellungnahme der Albireo AB

Datum	08.Mai 2023
Stellungnahme zu	Maralixibat (Livmarli®)
Stellungnahme von	Albireo AB Dr. Michael Jiresch Arvid Wallgrens Backe 20 413 46 Göteborg, Schweden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Albireo AB

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das Arzneimittel Livmarli® mit dem Wirkstoff Maralixibat ist seit Dezember 2022 für die Behandlung des cholestatischen Pruritus bei Patienten mit Alagille-Syndrom (ALGS) ab dem Alter von 2 Monaten zugelassen. Seit dem 15.01.2023 ist Livmarli® auf dem deutschen Markt verfügbar und es wurde ein Nutzenbewertungsverfahren durch den G-BA gestartet. Grundlage des Dossiers zur Nutzenbewertung des pharmazeutischen Unternehmers Mirum Pharmaceuticals (im Weiteren „pU“) war die pivotale Phase-II-Studie ICONIC, in der die Langzeit-Wirksamkeit und -Sicherheit von Maralixibat geprüft wurde. Albireo AB (im Weiteren Albireo) hat bereits im September 2021 das Arzneimittel Bylvay® mit dem Wirkstoff Odevixibat für die Behandlung der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) in Deutschland auf den Markt gebracht. Odevixibat gehört, wie Maralixibat, zu der Wirkstoffklasse der ilealen Gallensäuretransport-Inhibitoren (IBATi, ileal bile acid transport inhibitor). Albireo entwickelt derzeit eine Zulassungserweiterung von Odevixibat für das Anwendungsgebiet ALGS und möchte daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer zu den folgenden Themenkomplexen der Nutzenbewertung von Maralixibat Stellung nehmen: 1. Design der pivotalen Studie ICONIC 2. Stellenwert des Pruritus als schwerwiegendes Symptom 3. Patientenzahlen in der Zielpopulation von Maralixibat 4. Responderanalysen zu Wirksamkeitsendpunkten	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Albireo AB

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
5. Stellenwert von durch betreuende Personen berichtete Pruritus-Symptomatik 6. Verträglichkeit von Maralixibat in der Studie ICONIC <u>1. Design der pivotalen Studie ICONIC</u> Bei ALGS handelt es sich um eine sehr seltene pädiatrische Lebererkrankung, die zu einer schweren Pruritus-Symptomatik führt. Effektive medikamentöse Behandlungsoptionen sind für die Patienten bislang nicht verfügbar, sodass für die Kinder in der Indikation ALGS ein hoher therapeutischer Bedarf besteht. Für die Durchführung hochwertiger klinischer Studien für neue medikamentöse Therapien stellen solch kleine und insbesondere pädiatrische Patientenpopulationen eine große Herausforderung dar. Es ist somit anzuerkennen, dass der pU in dieser Indikation die Studie ICONIC durchgeführt hat und damit dazu beiträgt, den Bedarf an neuen Therapieoptionen für Patienten mit ALGS und einem cholestatischen Pruritus zu decken. Es handelt sich bei der Studie ICONIC um eine offene, weitgehend unkontrollierte Phase-IIb Studie. Nach einer 18-wöchigen einarmigen Phase, in der alle Patienten Maralixibat bekommen hatten, wurden die Patienten für eine 4-wöchige Phase entweder auf ein Placebo oder eine Weiterbehandlung mit Maralixibat randomisiert. Auf diese randomisierte Absetzphase (RW, randomised withdrawal) folgte eine weitere nicht-randomisierte Phase. Der G-BA hat in seiner Nutzenbewertung zu Maralixibat zahlreiche methodische Unsicherheiten, die aus diesem Studiendesign resultieren,	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

Stellungnehmer: Albireo AB

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
festgestellt: Zum einen sind die beiden unkontrollierten Phasen generell mit einem hohen Verzerrungspotenzial verbunden. Zum anderen sind aufgrund des Fehlens einer Auswasch-Periode mögliche Carry-Over-Effekte aus der RW-Phase zu beachten, die die Interpretation der Ergebnisse zum Behandlungseffekt von Maralixibat erschweren können. Des Weiteren führt die relativ kurze Dauer der RW-Phase ebenfalls zu einer geringeren Aussagesicherheit der Ergebnisse. Neben der Nutzenbewertung des G-BA liegen weitere Bewertungsberichte zu Maralixibat wie der des europäischen Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) und der der französischen Haute Autorité de Santé (HAS) vor, die ähnliche Limitationen des Studiendesigns und damit verbundene Unsicherheiten bezüglich der Evidenz aufzeigen [1-3]. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass zwei ältere placebokontrollierte Studien zu Maralixibat ihren primären Endpunkt nicht erreicht hatten, stimmt Albireo diesen Einschätzungen zu und bedauert die durch methodische Limitationen in der Studie ICONIC erneut erschwerte Interpretation der Studienergebnisse [4, 5]. Obwohl das Setting einer sehr kleinen pädiatrischen Patientenpopulation als schwierig anerkannt wird, möchte Albireo darauf hinweisen, dass mit der Studie ASSERT randomisierte und kontrollierte Studien (RCT, randomised controlled trial) in der vorliegenden Indikation tatsächlich möglich sind, um hochwertige Evidenz zu generieren [6].	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. 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. Die RW-Phase ist insgesamt jedoch zu kurz, um Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzens ableiten zu können.

2. Stellenwert des Pruritus als schwerwiegendes Symptom

Das weitaus wichtigste und für die pädiatrischen Patienten belastendste Symptom beim ALGS ist ein schwerer bis unerträglicher Pruritus, der meist schon in den ersten Lebensmonaten auftritt. Patienten mit einer Cholestase empfinden den Pruritus als einen Reiz, der tief unter der Haut entspringt und ein Verlangen hervorruft, sich die Haut aufzureißen oder bis zum Bluten aufzukratzen [7]. Der Pruritus und seine Folgen, wie Schmerzen, schwere Schlafprobleme und bei Jugendlichen auch Depressionen mit teils suizidalen Gedanken, nehmen das Leben der Patienten, aber auch das der Eltern und der restlichen Familie, umfassend ein [8-11]. Als einzig wirksame Behandlungsoption bleibt oft nur eine hoch-invasive und risikoreiche Lebertransplantation, die für den Pruritus als Ultima Ratio indiziert ist. Im Median werden die Patienten bereits im Alter von unter 3 Jahren transplantiert.

Albireo begrüßt es und stimmt dem G-BA zu, dass der mit dem elektronischen Tagebuch ItchRO erhobene Pruritus, wie bereits auch in einer vorangegangenen Nutzenbewertung von Odevixibat in der Indikation PFIC, als patientenrelevant gilt [12]. An dieser Stelle möchte Albireo aber klar betonen, dass es sich beim Pruritus bei Patienten mit ALGS, wie oben beschrieben, generell um eine schwerwiegende Morbidität handelt. Daher ist eine Verbesserung im Pruritus bei ALGS als „Abschwächung schwerwiegender Symptome“ nach 5. Kapitel § 5 Abs. 7 Nr. 2 Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) einzustufen und auch entsprechend der Zielgrößenkategorie „schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome“ des IQWiG-Methodenpapiers 6.1 einzuordnen [13].

3. Patientenzahlen in der Zielpopulation von Maralixibat

In Modul 3 des Dossiers zur Nutzenbewertung von Maralixibat bestimmt der pU die Größe der Zielpopulation ausgehend von in der Literatur publizierten Geburtsinzidenzen von ALGS und mithilfe des mittleren transplantationsfreien Überlebens in der retrospektiven GALA-Studie. So

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.

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.

Die Ausführungen des Stellungnehmers zur Herleitung der Patientenzahlen wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Albireo AB

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
wird eine GKV-Zielpopulation von 139–377 Patienten (im Mittel 258 Patienten) errechnet. Das IQWiG hat diese Herleitung als überwiegend rechnerisch nachvollziehbar bewertet, jedoch als mit Unsicherheit behaftet bezeichnet. Albireo stimmt dieser Einschätzung des IQWiG zu. Aus Sicht von Albireo ist insbesondere die obere Grenze der Spanne der erhaltenen Prävalenz als unsicher und als eine Überschätzung zu betrachten. Dies wird im Wesentlichen an den drei folgenden Punkten festgemacht: 1. Wie das IQWiG korrekt angemerkt hat, ist die Geburtsinzidenz von 1:30.000 bis 1:50.000, die der Ermittlung der oberen Grenze zugrunde liegt, mit Unsicherheiten behaftet, da aus keiner der vom pU zitierten Publikationen hervorgeht, wie diese Inzidenzen bestimmt worden sind. Diese Inzidenzen sind somit gänzlich ungeeignet, die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation zu bestimmen. 2. Der zweite Schritt der Herleitung stellt ebenfalls eine Überschätzung dar, wie das IQWiG korrekt anmerkt: Der Anteil der Patienten mit ALGS, die einen cholestatischen Pruritus aufweisen, wird vom pU mit 89 % angegeben. Albireo verweist an dieser Stelle, wie auch das IQWiG, auf die Daten der GALA-Studie, die einen Anteil von 74 % an Patienten mit einem Pruritus berichtet. Bei der GALA-Studie handelt es sich um die aktuellste und umfangreichste Erhebung zum natürlichen Verlauf der Lebererkrankung bei Patienten mit ALGS [8]. Es ist somit sachgerecht, die Daten der GALA-Studie mit der besten Evidenz für diesen Herleitungsschritt heranzuziehen.	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.

Stellungnehmer: Albireo AB

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3. In einem weiteren Schritt multipliziert der pU die um die asymptomatischen Patienten aus Schritt 2 bereinigten Inzidenzen mit dem mittleren transplantationsfreien Überleben von Patienten im Anwendungsgebiet von Maralixibat und erhält so eine Prävalenz. Der pU berücksichtigt hierbei allerdings nicht Patienten, die ohne eine Lebertransplantation oder Versterben aus der Zielpopulation herausfallen. Dass es sich bei ALGS um eine pädiatrische Erkrankung handelt (auch in der Studie ICONIC waren nur wenige Patienten älter als 10 Jahre alt; siehe auch Themenkomplex 5 dieser Stellungnahme), berücksichtigt der pU nicht. Die vom pU gefittete Überlebenskurve, die als Grundlage für die Berechnung des mittleren transplantationsfreien Überlebens dient, umfasst auch extrapolierte Daten zu Patienten bis zu einem Alter von 100 Jahren. Somit ist aus Sicht von Albireo auch in diesem Schritt von einer Überschätzung auszugehen. Insgesamt hält Albireo den Ansatz des pU, der auf in der Literatur publizierten Inzidenzen fußt, für nicht geeignet, die Patientenzahlen in der Indikation des cholestatischen Pruritus bei Patienten mit ALGS zuverlässig zu bestimmen. Vielmehr handelt es sich hierbei um eine Überschätzung. Durch eine Quantifizierung dieser Überschätzung könnten allerdings korrekte Patientenzahlen erhalten werden. Albireo folgt einem gänzlich anderen Ansatz und nutzt den Rahmen dieser Stellungnahme, um geeignete Daten zu Patientenzahlen in der vorliegenden Indikation vorzulegen. Im Folgenden wird ein Ansatz dargelegt, der auf Verordnungsdaten der GKV basiert und somit eine äußerst valide Datengrundlage aufweist:	

Stellungnehmer: Albireo AB

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Herleitung der Patientenzahlen anhand von GKV-Versorgungsdaten Zur Herleitung von verlässlichen Daten zur Prävalenz der Patienten mit ALGS und einem cholestatischen Pruritus wurde eine Analyse von Versorgungsdaten in der Deutschen Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB) der Gesundheitsforen Leipzig (GFL) durchgeführt. Die DADB enthält anonymisierte Versorgungsdaten von 16 gesetzlichen Krankenkassen aus den Jahren 2013 bis 2020 und stellt mit einem Umfang von 3,5 Millionen gesetzlich versicherten Patienten pro Erhebungsjahr eine repräsentative Datengrundlage dar. Neben den gestellten Diagnosen anhand von ICD-Diagnoseschlüsseln (ICD: International Classification of Diseases) enthält die DADB auch Informationen zu Patientencharakteristika und verschriebenen Medikamenten anhand von ATC-Codes (ATC: Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem). Eine Diagnose von ALGS wird von den behandelnden Ärzten mittels des Diagnoseschlüssels ICD-10 Q44.7: Sonstige angeborene Fehlbildungen der Leber klassifiziert. Dieser Diagnoseschlüssel umfasst neben ALGS noch die folgenden weiteren Erkrankungen: Akzessorische Leber; Angeboren: Fehlbildung der Leber ohne nähere Angaben; Angeboren: Fehlen der Leber; Angeboren: Hepatomegalie. Es bedarf folglich weiterer Kriterien, um anhand des ICD-10 Q44.7 die Prävalenz von ALGS zu bestimmen. In einem zweistufigen Prozess wurden entsprechend Patienten mit dem ICD-10 Q44.7 identifiziert, die mit einer ALGS-spezifischen medikamentösen Therapie behandelt worden waren. Folgende Wirkstoffe werden zur symptomatischen Behandlung von ALGS-Patienten eingesetzt und zur Selektion der prävalenten Patienten mit ALGS herangezogen (Tabelle 1):	Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Albireo AB

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																						
Tabelle 1: Wirkstoffe zur symptomatischen Behandlung bei Patienten mit ALGS <table> <tr> <th>ATC-Code</th><th>Wirkstoff</th></tr> <tr> <td>A05AA02</td><td>Ursodeoxycholsäure</td></tr> <tr> <td>C10AC01</td><td>Colestyramin</td></tr> <tr> <td>C10AC04</td><td>Colesevelam</td></tr> <tr> <td>J04AB02</td><td>Rifampicin</td></tr> <tr> <td>A04AA01</td><td>Ondansetron</td></tr> <tr> <td>N07BB04</td><td>Naltrexon</td></tr> <tr> <td>N05BB01</td><td>Hydroxyzin</td></tr> <tr> <td>R06AB04</td><td>Chlorphenamin</td></tr> <tr> <td>D04AA32</td><td>Diphenhydramin</td></tr> <tr> <td>V06DB</td><td>Fette/Kohlenhydrate/Proteine/Mineralstoffe/Vitamine, Kombinationen</td></tr> </table> ALGS: Alagille-Syndrom; ATC: Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem Quellen: Ayoub et al [14], Kronsten et al [15] Im folgenden Abschnitt werden die Herleitungsschritte für die Prävalenz dargestellt. Für jeden Herleitungsschritt wurden die Patientenzahlen in der DADB sowohl auf die ganze GKV-Population als auch auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland entsprechend Tabelle 2 hochgerechnet.	ATC-Code	Wirkstoff	A05AA02	Ursodeoxycholsäure	C10AC01	Colestyramin	C10AC04	Colesevelam	J04AB02	Rifampicin	A04AA01	Ondansetron	N07BB04	Naltrexon	N05BB01	Hydroxyzin	R06AB04	Chlorphenamin	D04AA32	Diphenhydramin	V06DB	Fette/Kohlenhydrate/Proteine/Mineralstoffe/Vitamine, Kombinationen	
ATC-Code	Wirkstoff																						
A05AA02	Ursodeoxycholsäure																						
C10AC01	Colestyramin																						
C10AC04	Colesevelam																						
J04AB02	Rifampicin																						
A04AA01	Ondansetron																						
N07BB04	Naltrexon																						
N05BB01	Hydroxyzin																						
R06AB04	Chlorphenamin																						
D04AA32	Diphenhydramin																						
V06DB	Fette/Kohlenhydrate/Proteine/Mineralstoffe/Vitamine, Kombinationen																						

Tabelle 2: Anzahl Patienten in der GKV-Gesamtpopulation und Einwohnerzahlen der deutschen Gesamtbevölkerung in den Jahren 2013–2020

Erhebungsjahr	Anzahl Patienten in der GKV-Gesamtpopulation	Einwohnerzahl deutsche Gesamtbevölkerung	Anteil der GKV-Patienten an der Gesamtbevölkerung [%]
2013	69.878.261	80.767.463	86,5
2014	70.306.277	81.197.537	86,6
2015	70.733.401	82.175.684	86,1
2016	71.405.530	82.521.653	86,5
2017	72.236.228	82.792.351	87,2
2018	72.786.136	83.019.213	87,7
2019	73.047.291	83.166.711	87,8
2020	73.263.582	83.155.031	88,1

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung
 Quelle: Gesundheitsforen Leipzig mit Daten des Statistischen Bundesamtes und des Bundesministeriums für Gesundheit, 2022

Prävalenz des Alagille-Syndroms

Die Prävalenz des Alagille-Syndroms wurde in einem zweistufigen Verfahren hergeleitet. Grundlage hierfür waren die Daten zu den Erhebungsjahren 2013–2020 aus der DADB. In einem ersten Schritt wurden alle prävalenten pädiatrischen Patienten selektiert, wobei das Aufgreifkriterium 2 gesicherte Diagnosen mit dem ICD-10 Q44.7 in 2 verschiedenen Quartalen in der ambulanten Versorgung oder eine entsprechende Diagnose im stationären Bereich war. Es wurde eine Spanne aus den verschiedenen Erhebungsjahren gebildet, um Unsicherheiten bei der Schätzung der kleinen Population direkt berücksichtigen zu können. Im ersten Herleitungsschritt für die Prävalenz

Stellungnehmer: Albireo AB

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																								
auf ICD-10-Code-Ebene wurden in den Jahren 2013–2020 in der DADB zwischen 9 und 18 Patienten mit ICD-10 Q44.7 identifiziert. <i>Tabelle 3: Prävalenz pädiatrischer Patienten mit ICD-10 Q44.7 in den Jahren 2013 bis 2020</i> <table><tr><th>Erhebungsjahr</th><th colspan="3">Anzahl prävalenter pädiatrischer Patienten mit Diagnose nach ICD-10 Q44.7</th></tr><tr><th></th><th>DADB</th><th>GKV-Population</th><th>Gesamtbevölkerung</th></tr><tr><td>2013</td><td>11</td><td>239</td><td>276</td></tr><tr><td>2014</td><td>9</td><td>191</td><td>221</td></tr><tr><td>2015</td><td>11</td><td>240</td><td>279</td></tr><tr><td>2016</td><td>16</td><td>348</td><td>402</td></tr><tr><td>2017</td><td>18</td><td>399</td><td>457</td></tr><tr><td>2018</td><td>16</td><td>356</td><td>406</td></tr><tr><td>2019</td><td>11</td><td>246</td><td>280</td></tr><tr><td>2020</td><td>17</td><td>392</td><td>445</td></tr></table> DADB: Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD: International Classification of Disease In einem zweiten Schritt wurden diejenigen Patienten selektiert, die zusätzlich zur Diagnose mit ICD-10 Q44.7 mindestens eine ALGS-spezifische medikamentöse Therapie entsprechend mindestens einem der ATC-Codes aus Tabelle 1 erhalten haben und somit unter ALGS leiden. Durch diesen Schritt können somit Patienten, die unter anderen Erkrankungen innerhalb des ICD-10 Q44.7 leiden, ausgeschlossen werden. Für diesen Schritt ergibt sich im Zeitraum 2013–2020 aus den verschiedenen Erhebungsjahren eine Spanne von 5–12 prävalenten Patienten.	Erhebungsjahr	Anzahl prävalenter pädiatrischer Patienten mit Diagnose nach ICD-10 Q44.7				DADB	GKV-Population	Gesamtbevölkerung	2013	11	239	276	2014	9	191	221	2015	11	240	279	2016	16	348	402	2017	18	399	457	2018	16	356	406	2019	11	246	280	2020	17	392	445	
Erhebungsjahr	Anzahl prävalenter pädiatrischer Patienten mit Diagnose nach ICD-10 Q44.7																																								
	DADB	GKV-Population	Gesamtbevölkerung																																						
2013	11	239	276																																						
2014	9	191	221																																						
2015	11	240	279																																						
2016	16	348	402																																						
2017	18	399	457																																						
2018	16	356	406																																						
2019	11	246	280																																						
2020	17	392	445																																						

Tabelle 4: Prävalenz behandlungsbedürftiger pädiatrischer Patienten mit Alagille-Syndrom von 2013–2020

Erhebungsjahr	Anzahl prävalenter pädiatrischer Patienten mit Diagnose nach ICD-10 Q44.7 und mindestens einer ALGS-spezifischen medikamentösen Therapie		
	DADB	GKV-Population	Gesamtbevölkerung
2013	6	133	154
2014	5	108	125
2015	6	133	155
2016	9	196	227
2017	12	265	304
2018	8	176	201
2019	9	200	228
2020	8	181	205

ALGS: Alagille-Syndrom; DADB: Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD: International Classification of Diseases

Eine Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland im jeweiligen Erhebungsjahr, unter Berücksichtigung der Basispopulation der DADB und der Größe der in der gesamten GKV versicherten Population im jeweiligen Erhebungsjahr ergibt schließlich eine Prävalenz zwischen 125 und 304 Patienten in der Gesamtbevölkerung und zwischen **108 und 265 Patienten** in der **GKV-Population** für die Jahre 2013–2020.

Für die Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Maralixibat kann ohne Weiteres diese Prävalenz herangezogen werden, da es sich bei ALGS um eine chronische Erkrankung handelt. Das Anwendungsgebiet von Maralixibat umfasst jedoch präziser Patienten mit ALGS mit einem cholestatischen Pruritus. Folglich müssen die Patientenzahlen in der Zielpopulation von Maralixibat entsprechend eingegrenzt werden.

Diese Eingrenzung wird in einem ersten Schritt über den Einsatz des Wirkstoffes Ursodeoxycholsäure (UDCA, ursodeoxycholic acid)

Stellungnehmer: Albireo AB

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
vorgenommen. Mit UDCA wird versucht, die hepatische Manifestation der Cholestase bei Patienten mit ALGS zu behandeln [14]. Da UDCA ein günstiges Nebenwirkungsprofil aufweist und folglich angenommen wird, dass mögliche positive Effekte in der Anwendung überwiegen, werden mit diesem Wirkstoff nahezu alle Patienten mit einer Cholestase behandelt [16]. So haben in der Studie ICONIC > 70 % aller Patienten UDCA als Vorthherapie erhalten (siehe Modul 4). Auch in der DADB wurde UDCA in den Jahren 2013–2020 durchschnittlich bei 95 % der prävalenten Patienten mit ALGS verordnet. Dies entspricht einer Spanne von 5–10 Patienten in der DADB und hochgerechnet 108–220 Patienten in der GKV (siehe Tabelle 5).	

Tabelle 5: Prävalenz pädiatrischer Patienten mit ALGS und einer medikamentösen Therapie mit UDCA

Erhebungsjahr	Anzahl prävalenter pädiatrischer Patienten mit Diagnose nach ICD-10 Q44.7 und mindestens einer ALGS-spezifischen medikamentösen Therapie davon mindestens UDCA		
	DADB	GKV-Population	Gesamtbevölkerung
2013	6	133	154
2014	5	108	125
2015	5	110	128
2016	7	151	175
2017	10	220	252
2018	8	176	201
2019	9	200	228
2020	8	181	205

ALGS: Alagille-Syndrom; DADB: Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD: International Classification of Disease; UDCA: Ursodeoxycholsäure (ursodeoxycholic acid)

Patienten mit ALGS in der Zielpopulation von Maralixibat leiden unter einem schweren cholestatischen Pruritus, der in den meisten Fällen zusätzlich zu UDCA auch mit weiteren Medikamenten nicht effektiv gelindert werden kann. Patienten, die ausschließlich mit UDCA therapiert werden, könnten daher auch einen nicht behandlungsbedürftigen Pruritus im Sinne des Anwendungsgebiets von Maralixibat haben. Die Zielpopulation von Maralixibat umfasst folglich weniger Patienten als im vorangegangenen Schritt hergeleitet.

In einem abschließenden Herleitungsschritt werden daher prävalente Patienten selektiert, die im jeweiligen Erhebungsjahr mit UDCA und mindestens einem weiteren Wirkstoff aus Tabelle 1 behandelt worden sind. Hierbei ergibt sich für die Erhebungsjahre 2013 bis 2020 eine Spanne

Stellungnehmer: Albireo AB

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
von 1–4 Patienten in der DADB und hochgerechnet 21–87 Patienten in der GKV. <i>Tabelle 6: Prävalenz pädiatrischer Patienten mit ALGS und einer medikamentösen Therapie des cholestatischen Pruritus in den Jahren 2013–2020</i>			
Erhebungsjahr	Anzahl prävalenter pädiatrischer Patienten mit Diagnose nach ICD-10 Q44.7 und mindestens einer ALGS-spezifischen medikamentösen Therapie und davon mindestens UDCA und mindestens ein weiterer ALGS-spezifischer Wirkstoff		
	DADB	GKV-Population	Gesamtbevölkerung
2013	1	21	24
2014	1	21	24
2015	1	22	26
2016	4	87	101
2017	3	66	76
2018	3	66	75
2019	2	45	51
2020	3	69	78
ALGS: Alagille-Syndrom; DADB: Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD: International Classification of Diseases; UDCA: Ursodeoxycholsäure (ursodeoxycholic acid)			
Im Folgenden sind die unterschiedlichen Herleitungsschritte zur Herleitung der Zielpopulation von Maralixibat zusammengefasst (Tabelle 7):			

Tabelle 7: Schritte zur Herleitung der Zielpopulation von Maralixibat

Herleitungsschritt	Selektionskriterium	Anzahl pädiatrischer Patienten in den unterschiedlichen Bezugspopulationen		
		DADB	GKV-Population	Gesamtbevölkerung
1	Diagnose nach ICD-10 Q44.7	9–18	191–399	221–457
2	Diagnose nach ICD-10 Q44.7 und mindestens eine ALGS-spezifische medikamentöse Therapie	5–12	108–265	125–304
3	Diagnose nach ICD-10 Q44.7 und eine ALGS-spezifische medikamentöse Therapie, die mindestens UDCA umfasst	5–10	108–220	125–252
4	Patienten aus Schritt 3, die mindestens eine weitere ALGS-spezifische medikamentöse Therapie entsprechend Tabelle 1 erhalten haben	1–4	21–87	24–101
ALGS: Alagille-Syndrom; DADB: Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD: International Classification of Diseases; UDCA: Ursodeoxycholsäure (ursodeoxycholic acid)				

Jeder der in Tabelle 7 dargestellten Herleitungsschritte ist aufgrund der insgesamt sehr kleinen Patientenzahlen mit Unsicherheiten behaftet. Dem wird mit der Darstellung von Spannen über alle Erhebungsjahre begegnet. Dennoch ist keiner der Schritte 1 bis 4 für sich genommen geeignet, die tatsächliche Patientenzahl in der Zielpopulation von Maralixibat sicher zu schätzen, da die Selektionskriterien im jeweiligen Schritt weiteren Unsicherheiten unterliegen: Die Patientenzahlen in Schritt 1 stellen, wie

Stellungnehmer: Albireo AB

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
oben beschrieben, eine Überschätzung dar, da auch Patienten mit einer gänzlich anderen Erkrankung, wie einer akzessorischen Leber oder einer fehlenden Leber, eingeschlossen sein können. Die Patientenzahlen in Schritt 2 stellen ebenfalls eine Überschätzung dar, weil die Therapie mit einem Wirkstoff die Patienten in der Zielpopulation von Maralixibat mit einem cholestatischen Pruritus nicht ausreichend charakterisiert. In Schritt 3 sind alle Patienten berücksichtigt, die mindestens mit UDCA im jeweiligen Behandlungsjahr behandelt worden sind. Auch diese Patientenzahl ist mit Unsicherheiten behaftet und stellt eine Überschätzung dar, da zum einen mindestens 5 % der medikamentös behandelten Patienten kein UDCA verabreicht bekommen und zum anderen viele Patienten in der Zielpopulation von Maralixibat eine derartig schwere Symptomatik aufweisen, dass sie mit UDCA alleine untertherapiert wären. Tatsächlich wird die derzeitige medikamentöse Monotherapie als meist unwirksam bezeichnet. Stattdessen ist eine Kombinationstherapie mit Wirkstoffen unterschiedlicher Wirkmechanismen angezeigt, um die multifaktorielle Natur des cholestatischen Pruritus zu berücksichtigen [15]. Diesem Umstand wird im 4. Herleitungsschritt Rechnung getragen, der Patienten selektiert, die mit UDCA und mindestens einem weiteren Wirkstoff behandelt worden sind. Es handelt sich bei den Patientenzahlen in Schritt 4 allerdings um eine Unterschätzung der Patientenzahlen in der Zielpopulation, da nicht die Anzahl der Arzneimittel, sondern die Symptomatik des cholestatischen Pruritus die Indikation für die Behandlung mit Maralixibat darstellt. Aufgrund der Überschätzung in Schritt 3 und der Unterschätzung in Schritt 4 ist die tatsächliche Patientenzahl in der Zielpopulation von Maralixibat zwischen diesen Schritten anzusiedeln. Um die Patientenzahlen aus allen mit Unsicherheiten behafteten	

Stellungnehmer: Albireo AB

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Herleitungsschritten zu berücksichtigen und der Unsicherheit zu begegnen, wird die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Maralixibat durch die Berechnung des arithmetischen Mittels aller oberen und unteren Spannungsgrenzen der Schritte 2 bis 4 aus Tabelle 7 berechnet. Es ergeben sich somit 135 Patienten ($135 = (108+265+108+220+21+87)/6$) für die Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation. Auf diese Patientenzahl wird ein Unsicherheitsfaktor von 25 % angewendet, sodass die geschätzte Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation 101–169 Patienten beträgt. Diese Patientenzahlen sind ohne Weiteres auf das Jahr 2023 übertragbar, da eine gleichbleibende Prävalenz angenommen wird. Eine im Jahre 2022 durch die Agentur CEPTON Strategies erstellte Erhebung zur klinischen Versorgung im Alagille-Syndrom in Deutschland bestimmt eine Patientenzahl in der gleichen Größenordnung. Durch Interviews in deutschen pädiatrischen Leberzentren mit den wichtigsten Experten in der Behandlung von ALGS, die auch Lebertransplantationen durchführen, wurde eine Patientenzahl von insgesamt 190 prävalenten pädiatrischen Patienten mit ALGS ermittelt [17]. Diese umfassen jedoch neben den Patienten mit einem behandlungsbedürftigen cholestatischen Pruritus auch Patienten, die nach einer Lebertransplantation nicht mehr unter einem Pruritus leiden und damit nicht Teil der Zielpopulation von Maralixibat sein können. Diese oben genannte Patientenzahl von 190 Patienten ist somit um den Anteil der Patienten mit einer Lebertransplantation zu reduzieren. Der Analyse von CEPTON Strategies lässt sich entnehmen, dass 35 % der Patienten mit ALGS eine Lebertransplantation erhalten haben und somit keine hepatische Manifestation entsprechend dem Anwendungsgebiet von Maralixibat aufweisen. Wird die in der Studie hergeleitete Prävalenz	

Stellungnehmer: Albireo AB

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
um die Patienten mit einer Lebertransplantation korrigiert (35 % von 190 Patienten entsprechen 66 Patienten) ergibt sich eine Patientenzahl von 124 Patienten. Diese Anzahl ähnelt dem Mittel von 135 Patienten, die aus den GKV-Versorgungsdaten der DADB hergeleitet worden sind. Zwei gänzlich unterschiedliche methodische Ansätze ergeben übereinstimmend und somit mit einer hohen Sicherheit eine Zielpopulation von 101–169 GKV-Patienten bei Maralixibat. Fazit zu den Patientenzahlen in der Zielpopulation von Maralixibat Der pU leitet in Modul 3 Patientenzahlen in der Zielpopulation von Maralixibat basierend auf publizierten Geburtsinzidenzen des ALGS her. Diese Inzidenzen und weitere Annahmen des pU, die schließlich die Patientenzahlen in der GKV ergeben, sind, wie auch das IQWiG korrekt angemerkt hat, mit mehreren Unsicherheiten behaftet Sie stellen generell eine Überschätzung dar. Albireo legt dagegen im Rahmen dieser Stellungnahme präzisere Patientenzahlen vor, die auf einer aktuellen Erhebung von GKV-Versorgungsdaten basieren und die Zielpopulation umfassend anhand von Diagnoseschlüsseln und der für den cholestatischen Pruritus verschriebenen Medikation charakterisieren. Albireo schlägt somit vor, die Patientenzahlen von 101–169 Patienten für die Zielpopulation im Beschluss zu Maralixibat festzusetzen. <u>4. Responderanalysen zu Wirksamkeitsendpunkten</u> Der G-BA bezeichnet in der vorliegenden Nutzenbewertung Responderanalysen zu mit Skalen erhobenen Endpunkten als primär relevant. Diese seien den kontinuierlichen Analysen vorzuziehen. Albireo	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

Stellungnehmer: Albireo AB

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
stimmt dieser Einschätzung zu und weist weiter darauf hin, dass Responderanalysen die Interpretation von patienten- oder elternberichteten Wirksamkeitsdaten erleichtern und einen möglichen Behandlungseffekt am besten beschreiben können. <u>5. Stellenwert von durch betreuende Personen berichtete Pruritus-Symptomatik</u> In der Studie ICONIC wurde die Pruritus-Symptomatik anhand des ItchRO eDiaries sowohl durch die Patienten ab einem Alter von 9 Jahren als auch durch die Eltern für alle Patienten erhoben. Der G-BA zieht grundsätzlich die Selbsteinschätzung durch die Patienten zu ihrer wahrgenommenen Symptomatik im Vergleich zu einer Fremdeinschätzung für die Nutzenbewertung vor. Da sich aufgrund des mehrheitlich sehr jungen Alters der Kinder in der Studie ICONIC die Erhebung in Form einer Selbsteinschätzung zumindest für einen Teil der Studienpopulation schwierig gestaltet, bewertet der G-BA eine Einschätzung durch die Eltern als adäquat für die Nutzenbewertung. Albireo begrüßt diese Einschätzung und stimmt dem G-BA weiterhin zu, dass der ItchRO ein ausreichend valides Instrument zur Erhebung des Pruritus ist. <u>6. Verträglichkeit von Maralixibat in der Studie ICONIC</u> Der pU berichtet in Modul 4 des Nutzendossiers unerwünschte Ereignisse (UE) separat für die einzelnen Phasen der Studie ICONIC. Der G-BA aggregiert für die Nutzenbewertung die Gesamtraten dieser einzelnen Phasen, um Gesamtraten zu den UE über die gesamte Studiendauern zu erhalten. Albireo stimmt dem G-BA in der Einschätzung zu, dass nur	≤ 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. 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. 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

Stellungnehmer: Albireo AB

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Auswertungen, die die gesamte Studiendauer umfassen, für eine adäquate Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Maralixibat geeignet sind. Da die Studie überwiegend unkontrolliert durchgeführt wurde und die separaten Auswertungen zur RW-Phase nicht als valide zu betrachten sind, ist eine einfache Interpretation der UE und damit der Verträglichkeit nicht möglich. Es litten jeweils 29 % der Patienten unter schweren bzw. schwerwiegenden UE und 16,1 % aller Patienten brachen die Behandlung mit Maralixibat aufgrund eines UE vorzeitig ab. Vor diesem Hintergrund ist es bedauerlich, dass aufgrund des unzulänglichen Studiendesigns und der nicht geeigneten Darstellung der Ergebnisse zu den UE eine Einschätzung der Verträglichkeit von Maralixibat nicht möglich ist. Besonders in der vorliegenden Indikation, in der die Kinder bereits erhebliche Morbiditäten aufweisen, wäre eine präzise Unterscheidung von Nebenwirkungen und krankheitsbezogenen Ereignissen essenziell, damit die Sicherheit der Behandlung für die Kinder ausreichend sichergestellt ist. Albireo stimmt dem G-BA somit zu, dass eine abschließende Beurteilung der Sicherheit von Maralixibat nicht möglich ist.	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 $\leq 400 \mu\text{g/kg/Tag}$ 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.

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA) (2022): Assessment report – Livmarli – International non-proprietary name: maralixibat chloride – Procedure No. EMEA/H/C/005857/0000. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/livmarli-epar-public-assessment-report_en.pdf.
2. Haute Autorité de Santé (HAS) (2023): Décision n°2023.0150/DC/SEM du 6 avril 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité BYLVAY. [Zugriff: 21.04.2023]. URL: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-04/bylvay_aap_decision_et_avisct_ap167.pdf.
3. Haute Autorité de Santé (HAS) (2023): Décision n°2023.0078/DC/SEM du 23 février 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité LIVMARLI. [Zugriff: 20.04.2023]. URL: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-02/livmarli_decision_et_avisct_ap132.pdf.
4. Mirum Pharmaceuticals (Mirum) (2013): Safety and Efficacy Study of LUM001 in the Treatment of Cholestatic Liver Disease in Patients With Alagille Syndrome (IMAGO) [Zugriff: 25.04.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01903460>
5. Shneider BL, Spino C, Kamath BM, Magee JC, Bass LM, Setchell KD, et al. (2018): Placebo-Controlled Randomized Trial of an Intestinal Bile Salt Transport Inhibitor for Pruritus in Alagille Syndrome. *Hepatology Communications*; 2(10):1184-98.
6. Albireo AB. A Phase 3 Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study of the Safety and Efficacy of Odevixibat (A4250) in Patients With Alagille Syndrome (ASSERT) - ClinicalTrials.gov. 2020.
7. Hegade VS, Bolier R, Oude Elferink RPJ, Beuers U, Kendrick S, Jones DEJ (2016): A systematic approach to the management of cholestatic pruritus in primary biliary cirrhosis. *Frontline Gastroenterology*; 7(3):158-66.
8. Vandriel SM, Li L-T, She H, Wang J-S, Gilbert MA, Jankowska I, et al. (2022): Natural History of Liver Disease in a Large International Cohort of Children with Alagille syndrome: Results from The GALA Study. *Hepatology*; n/a(n/a)
9. Bresnahan JJ, Winthrop ZA, Salman R, Majeed S (2016): Alagille Syndrome: A Case Report Highlighting Dysmorphic Facies, Chronic Illness, and Depression. *Case Reports in Psychiatry*; 2016:1657691.
10. Kamath BM, Abetz-Webb L, Kennedy C, Hepburn B, Gauthier M, Johnson N, et al. (2018): Development of a Novel Tool to Assess the Impact of Itching in Pediatric Cholestasis. *The Patient - Patient-Centered Outcomes Research*; 11(1):69-82.
11. Quadrado L, Mogul DB, Gurevich A, Gallop K, de Freitas HM, Sussex A-K, et al. Caregiver Burden Associated with Caring for a Child with Alagille Syndrome: A Multi-National, Quantitative Analysis. *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) Annual Meeting*; October 12-15, 2022; Orlanda, Florida, USA, 2022.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): 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): Odevixibat (progressive familiäre intrahepatische Cholestase). [Zugriff: 04.04.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8324/2022-03-03_AM-RL_XII_Odevixibat_D-725_TrG.pdf.

13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022): Allgemeine Methoden - Version 6.1 vom 24.01.2022. [Zugriff: 24.04.2023]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
14. Ayoub MD, Kamath BM (2020): Alagille Syndrome: Diagnostic Challenges and Advances in Management. *Diagnostics*; 10(11):1-18.
15. Kronsten V, Fitzpatrick E, Baker A (2013): Management of Cholestatic Pruritus in Paediatric Patients With Alagille Syndrome: The King's College Hospital Experience. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*; 57(2)
16. Grotheus DE, Harald; Genzel-Boroviczeny, Orsolya; Gnädig, Marion; Harm, Milena; Hörnig, André; Muensterer, Oliver; Pfister, Eva-Doreen; Rodeck, Burkhard; Sokollik, Christiane; Wintermeyer, Philip; Melter, Michael (2020): S2k Leitlinie Cholestase im Neugeborenenalter - AWMF-Register Nr. 068/015. [Zugriff: 21.09.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/068-015l_S2k_Cholestase-im-Neugeborenenalter_2022-08.pdf.
17. CEPTON Strategies (CEPTON) (2022): PEDIATRIC ALGS PREVALENCE ASSESSMENT in EU 5.

5.4 Stellungnahme der Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V

Datum	08.05.2023
Stellungnahme zu	Maralixibat (Livmarli)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 17. April 2023 eine Nutzenbewertung zu Maralixibat (Livmarli) von Mirum Pharmaceuticals Germany GmbH veröffentlicht. Das Orphan Drug Maralixibat ist zugelassen zur Behandlung des cholestatischen Pruritus bei Patient:innen mit Alagille-Syndrom (ALGS) ab dem Alter von 2 Monaten. Zusammenfassend stellt der G-BA die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie, bei der es sich um eine offene Langzeitstudie mit doppelblinder, Placebo-kontrollierter, randomisierter Absetzphase handelt, dar. Dabei weist er Vorteile in der Morbidität aus (Itch Reported Outcome). Die Ergebnisse des ebenfalls vorgelegten indirekten Vergleichs zu einer externen Maralixibat-naiven Kontrollkohorte aus einem Register werden nicht berücksichtigt, da die Dosierung in der Interventionsgruppe nicht fachinformationskonform sei. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Zusatznutzen, der in seiner Ausprägung jedoch nicht quantifizierbar sei.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Indirekter Vergleich Der indirekte Vergleich zu einer externen Maralixibat-naiven Kontrollkohorte aus dem GALA-Register wird von der G-BA-Geschäftsstelle nicht herangezogen. Dies wird damit begründet, dass die Patienten der Interventionsgruppe mehrheitlich aus klinischen Studien rekrutiert wurden, in denen Maralixibat in einer nicht fachinformationskonformen Dosierung von maximal 280 µg/kg/Tag eingesetzt wurde. Weitere Gründe liegen in der Auswahl der	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 Brückenkompator durchgeführt. Aufgrund methodischer Einschränkungen sowie der Tatsache, dass in der Interventionsgruppe über 60 % der Patientinnen und Patienten Maralixibat in einer nicht fachinformationskonformen

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Kontrollkohorte, in den Angaben zur Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika (z. B. der Krankheitsschwere), Angaben zur Pruritus-Prävalenz in der Kontrollkohorte sowie der Anzahl fehlender Werte. Vor dem Hintergrund der besonderen Therapiesituation und der Zulassung von Maralixibat unter „außergewöhnlichen Umständen“ sollte eine Bewertung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs erwogen werden.	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.

5.5 Stellungnahme der PD Dr.Dr. Ekkehard Sturm

Datum	08. Mai 2023
Stellungnahme zu	Maralixibat (Livmarli®) 2023-01-15-D-904
Stellungnahme von	PD Dr.Dr. Ekkehard Sturm Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Tübingen Hoppe-Seyler-Str. 1 72076 Tübingen Telefon: 0707129-4461 E-Mail: ekkehard.sturm@med.uni-tuebingen.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr.Dr. Ekkehard Sturm

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses für den Wirkstoff Maralixibat beinhaltet aus kinderhepatologisch-klinischer Sicht mehrere wichtige Punkte, zu denen Stellung genommen werden soll.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr.Dr. Ekkehard Sturm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 10ff.	Auszug aus der Nutzenbewertung hinsichtlich der Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit “Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Maralixibat basieren auf der Zulassungsstudie LUM001-304 (ICONIC) und der Studie MRX-801.“ Stellungnahme Die beiden genannten Studien untersuchen die Wirksamkeit und Sicherheit von Maralixibat im Anwendungsgebiet cholestatischer Pruritus bei Alagille-Syndrom (ALGS). Hervorzuheben ist, dass die ICONIC Studie einerseits randomisiert vergleichende Daten (RW-Phase), Langzeitdaten über 48 Wochen und in der Extensionsphase bis 204 Wochen liefert.[1] Damit trägt sie wesentlich zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit bei. In der Publikation [1] ist in Tabelle 4 auch die Sicherheit nach Studienphasen dargestellt: es zeigen sich hier keine signifikanten Unterschiede in der RW-Phase zwischen Maralixibat versus Placebo. Die Sicherheitsanalysen der	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

S. 82 ff. Tabelle 34/35	„baseline“- und „stable-dosing“-Periode beziehen sich nur auf „treatment emergent“-Ereignisse des Maralixibat-Armes. Insgesamt belegen die Daten die Sicherheit, wobei die Darstellung der verschiedenen Studienphasen, gerade auch der RW-Phase, für die Gesamtbeurteilung wichtig ist. Vorgeschlagene Änderung: In der ICONIC Studie belegen nicht nur die „baseline“ und die „23-48 Wochen“ Daten die Sicherheit sondern auch die Daten der „RW-Phase“.	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. 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.
S.22	Auszug aus der Nutzenbewertung hinsichtlich Caregiver Eindruck der Änderung (PIC/CIC) „Der Endpunkt „Eindruck der Veränderung (PIC/CIC)“ wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.“ „Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.“	

„Informationen zur Validität der Skalen konnten weder aus den Unterlagen des pU noch mittels orientierender Literaturrecherche identifiziert werden, sodass eine abschließende Bewertung nicht getroffen werden kann.“ „Auch zur Vermeidung einer Doppelerfassung werden die Ergebnisse des PIC/CIC für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.“ Stellungnahme Das Vorgehen, verschiedene Operationalisierungen eines patientenrelevanten Endpunkts zu berücksichtigen -wie hier für Pruritus- ist übliche Praxis - und keine „Doppelerfassung“. Veränderungsskalen wie hier als PIC bzw. CIC eingesetzt, sind etablierte Standard-Instrumente. Es ist zu berücksichtigen, dass Krankheitskonzepte und die Wahrnehmung durch Patienten und Caregiver insgesamt komplex sind. Gerade deshalb sind verschiedene Erfassungsmethoden hilfreich, um in der Gesamtheit verlässliche Aussagen treffen zu können. Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung des PIC/CIC für die Bewertung von Änderungen des Pruritus.	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-assoziiierter Symptome. Da die Beurteilung der Veränderung mittels PIC/CIC jeweils im Vergleich zu Baseline erfolgte, liegen keine geeigneten Daten aus der RW-Phase vor.
---	--

S. 24 S. 25	Auszug aus der Nutzenbewertung hinsichtlich der Bewertung der Endpunkte „Der Endpunkt „sBA“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz ergänzend dargestellt, da es sich um den primären Endpunkt der Studie ICONIC handelt.“ „Der Endpunkt „Körperliche Entwicklung“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.“ „Wie bereits bei der Operationalisierung angemerkt, ist in den Studienunterlagen der Studie ICONIC nicht beschrieben, ob die Ermittlung von Körpergröße und Körpergewicht standardisiert erfolgte. Eine Schwankungsanfälligkeit der Messungen ist nicht ausgeschlossen und die Validität der Erhebung kann nicht abschließend bewertet werden. Die Auswertung erfolgt über Mittelwertunterschiede im Vergleich zu Baseline. Vom pU wurde keine Evidenz zu einer Relevanzschwelle hinsichtlich der Veränderungen vorgelegt.“ Stellungnahme Die „ergänzende Darstellung“ der klinisch relevanten Laborparameter wie sBA, in ICONIC primärer Endpunkt, unterstützen die Beurteilung und ist wichtig. Gedeihstörung ist für die betroffenen Kinder mit ALGS neben Pruritus und den weiteren typischen Symptomen ein wichtiger Outcome Parameter. Insofern ist eine Berücksichtigung zu begrüßen. In den Studien wurden standardisierte z-Scores für	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.
---------------------------	--	--

Körpergröße und Gewicht verwendet. [1] Entsprechend beinhalten die Analysen bereits einen Vergleich mit normalen Wachstumskurven. Bei ALGS ist Gedeihstörung ein für die Patienten belastendes Problem, vor allem die Körpergröße. Als Ursachen werden mehrere Faktoren diskutiert. [2] Obwohl klare „Relevanzgrenzen“ in der Literatur nicht definiert sind, ist die Gedeihstörung als Symptom beim ALGS aber auch bei allen chronischen Erkrankungen des Kindesalters von erheblicher Relevanz, denn Gedeihstörungen beeinträchtigen nicht nur die somatische Entwicklung sondern auch die psychosoziale und motorische Reifung, die späteren kognitiven Leistungen, die Immunfunktionen und die Infektionsabwehr. Aufgrund der hervorgehobenen Bedeutung anthropometrischer Parameter bei der Beurteilung kindlicher Entwicklung bestehen Standards und Leitlinien für eine korrekten Erfassung. [3] Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung klinisch relevanten Laborparameter wie sBA für die Bewertung, wie ergänzend geplant. Berücksichtigung der standardisierten anthropometrischen Parameter vor allem für Körpergröße als bewertungsrelevanter Endpunkt.	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.
--	--

Literaturverzeichnis

1. Gonzales, E., Hardikar, W., Stormon, M., Baker, A., Hierro, L., Gliwicz, D., et al. (2021). Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study. *Lancet*, 398 (10311): 1581-1592.
2. Kohut TJ, Gilbert MA, Loomes KM. (2021). Alagille Syndrome: A Focused Review on Clinical Features, Genetics, and Treatment. *Semin Liver Dis*, 41 (4): 525-37.
3. CADTH (2014). Growth Measurement of Infants and Children: Guidelines. Online: <https://www.cadth.ca/growth-measurement-infants-and-children-guidelines-update> (Link überprüft 02.05.2023)

5.6 Stellungnahme der PD Dr. med. Eberhard Lurz

Datum	08. Mai 2023
Stellungnahme zu	Maralixibat (Livmarli®) 2023-01-15-0-904
Stellungnahme von	PD Dr. med. Eberhard Lurz Leiter der Abteilung für Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie & Ernährung, Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, Klinikum der Ludwig- Maximilians-Universität, LMU- München Lindwurmstr. 4 80337 München Telefon: 089/4400-57898 E-Mail: eberhard.lurz@med .uni- muenchen.de

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 17.04.2023 vom G-BA veröffentlichten Nutzenbewertung Stellung genommen werden. Das Alagille Syndrom bietet ein breites Spektrum an klinischen Beschwerden die zum Teil schon im Neugeborenen und Säuglingsalter zu schwerster Beeinträchtigung mit quälendem Juckreiz führen kann. Einige Kinder mussten in der Vergangenheit sogar wegen diesem Juckreiz, und nicht primär wegen eines chronischen Leberversagens, Leber transplantiert werden. Ein Teil der Kinder allerdings auch wegen eines chronischen Leberversagens. Die bislang verfügbaren Medikamente zur Behandlung des Juckreizes wurden bislang off-label verabreicht und hatten in vielen Fällen unzureichende Wirkung. Mit Maralixibat steht nun eine neue Substanz zur Verfügung die in größeren real-life Kohorten, aber auch in Tier- sowie Medikamenten Phase 2 Studien als effiziente und sichere Medikamente gegen den Juckreiz bei Alagille Syndrom getestet wurden. Im Weiteren möchte ich auf spezifische, für die klinische Betreuung relevante, Punkte eingehen.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.24	Angaben der Nutzenbewertung für die Serumgallensäuren „Der Endpunkt 11s BA" wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz ergänzend dargestellt, da es sich um den primären Endpunkt der Studie ICONIC handelt." Aus Tiermodellen und bei Patienten mit Cholestase, z.B. bei Alagille-Syndrom (ALGS) ist bekannt, dass Gallensäuren einen toxischen Effekt auf die Leberzellen haben und eine Senkung der Gallensäuren mit Verbesserung der mit dieser Toxizität assoziierten Laborparameter einhergeht. In einer großen internationalen Kohorte wurden der Verlauf und Prädiktoren von Kindern mit Alagille-Syndrom untersucht: biochemische Parameter waren dabei gute Prädiktoren für ein Überleben ohne Lebertransplantation. Entsprechend hat die ergänzend geplante Darstellung letztlich im weiteren Verlauf klinische Relevanz für die betroffenen Kinder.	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

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)
	Als für die klinische Betreuung wesentliche Punkte der Labortestung etabliert sind: "Many individuals with AG present to the pediatric gastroenterologist with cholestasis, and therefore the hepatic evaluation is usually primary. Laboratory testing, including hepatic function panel, gamma-glutamyl transferase, serum bile acids, serum cholesterol with lipid panel, fat-soluble vitamin levels, and prothrombin time, is needed initially. Further monitoring of these is determined by the degree of cholestasis and any complications; however, it is recommended that fat-soluble vitamin levels be checked twice yearly in infants and young children." Entsprechend erfolgen diese Testungen in der klinischen Routinebetreuung von ALGS-Patienten und sind daher keine, wie in der Bewertung vom IQWiG angemerkt, zusätzlichen Parameter. Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung der langfristig bestehenden klinischen Relevanz des primären Endpunkts sBA der Studie ICONIC für die betroffenen Kinder und das Überleben ohne Lebertransplantation. Berücksichtigung in der klinischen Routine durchgeführten Testung.	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.

Stellungnehmer: PD Dr. med. Eberhard Lurz

[illegible]

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)
	Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung aller verfügbaren Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Maralixibat für die Gesamt-Bewertung.	Für die Studie MRX-801 sind alle UE dargestellt, die unter Maralixibat auftraten, sowohl während der Auf titration 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.

Literaturverzeichnis

1. Vandriel, S.M., Li, L.T., She, H., Wang, J.S., Gilbert, M.A., Jankowska, 1., et al. 2022. Natural history of liver disease in a large international cohort of children with Alagille syndrome: Results from the GALA study. *Hepatology*, 77(2), 512-529.
2. Kamath, B.M., Loomes, K.M., Piccoli, D.A. 2010. Medical management of Alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 50(6), 580-6.
3. Shneider, B., Spina, C.A., Kamath, B.A., Magee, J.C., Ignacio, R.V., Huang, S., Horslen, S.P., Molleston, J.P., Miethke, A.G., et al. 2022. Impact of long-term administration of maralixibat on children with cholestasis secondary to Alagille syndrome. *Hepatology Communications*, 6, 1922-1933.
4. Kamath, B.M., Goldstein, A., Howard, R., Garner, W., Vig, P., Marden, J.R., Billmyer, E., Anderson, A., Kirson, N., Jaquemin, E., Gonzales, E. 2023. Maralixibat Treatment Response in Alagille Syndrome is Associated with Improved Health-Related Quality of Life. *J Pediatr*, 252, 68-75.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Maralixibat

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 22. Mai 2023

von 12:01 Uhr bis 12:57 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Mirum Pharmaceuticals Germany GmbH (Mirum)**:

Herr Kolb

Frau Dr. Schön

Herr Dr. Schwenke

Herr Prof. Dr. Neubauer

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Albireo AB (Albireo)**:

Herr Dr. Maucksch

Herr Dr. Krüger

Angemeldeter Teilnehmender vom **Universitätsklinikum Tübingen (UKT)**:

Herr PD Dr. Dr. Sturm

Angemeldeter Teilnehmender von der **Kinderklinik der Medizinischen Hochschule Hannover, Pädiatrische Gastroenterologie und Hepatologie (MHH)**:

Herr Prof. Dr. Baumann

Angemeldeter Teilnehmender von der **Abteilung für Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie & Ernährung, Dr. von Haunersches Kinderspital (LMU München)**:

Herr PD Dr. Lurz

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:01 Uhr

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Es ist 12:01 Uhr. – Ich hoffe, es sind alle anwesend. Ich muss jetzt ganz kurz meine Helferlein im Hintergrund befragen. Am wichtigsten ist: Ich sehe, die Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers sind anwesend. Ich sehe einen Kliniker hier, der auch Stellung genommen hat. Damit sind alle jedenfalls für mich relevanten Personen erst einmal im Video zu sehen.

Ich wünsche einen wunderbaren guten Tag. Mein Name ist Antje Behring; ich leite die Abteilung Arzneimittel. Herr Hecken hat mich gebeten, vertretungsweise diese Anhörung zu übernehmen. Ich begleite und führe Sie durch diese Anhörung. Alles, was hier beraten bzw. diskutiert wird, wird in einem Wortprotokoll aufgenommen. So liegen auch Herrn Hecken alle Informationen vor, und alles fließt in die Beratungen ein.

Bei der anstehenden Anhörung geht es um den Wirkstoff Maralixibat, und zwar für eine Indikation, die wir bis jetzt noch nicht hatten. Es geht um die Behandlung des cholestatischen Pruritus bei Patienten mit Alagille-Syndrom ab dem Alter von zwei Monaten. Hierzu liegt den Stellungnehmern auf alle Fälle das Dossier und auch die Dossierbewertung der Fachberatung Medizin hier aus dem G-BA vor, inklusive der Bewertung der Patientenzahlen und Kosten durch das IQWiG.

Stellung genommen hat zu diesem Verfahren der pharmazeutische Unternehmer Mirum Pharmaceuticals Germany. Als weiterer pharmazeutischer Unternehmer hat Albireo AB hierzu Stellung genommen. Es hat keine Fachgesellschaft dazu Stellung genommen, allerdings Einzelkliniker, nämlich Herr Dr. Eberhard Lurz, Herr Dr. Ekkehard Sturm, Herr Professor Ulrich Baumann und Frau Dr. Eva-Doreen Pfister. Zusätzlich hat der vfa Stellung genommen.

Zu Beginn führen wir immer eine Anwesenheitsbefragung durch, und ich nutze diese Gelegenheit auch gleich, Ihr Mikrofon und auch meines zu testen. – Für Mirum Pharmaceuticals sind Herr Kolb, Frau Dr. Schön, Herr Dr. Schwenke und Herr Prof. Dr. Neubauer zugeschaltet, des Weiteren aus dem Universitätsklinikum Tübingen Herr Dr. Dr. Sturm. Außerdem sind uns Herr Professor Baumann, Herr Dr. Lurz – Frau Pfister ist nicht da –, Herr Dr. Maucksch und Herr Dr. Krüger von Albireo und Herr Dr. Rasch vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller zugeschaltet.

Wer vom pharmazeutischen Unternehmer möchte die Einführung in das Thema und in die Nutzenbewertung übernehmen? – Das macht Herr Kolb; wunderbar. – Herr Kolb, Sie haben das Wort.

Herr Kolb (Mirum): Sehr geehrte Frau Behring! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, Ihre Fragen zu unserem Wirkstoff Maralixibat in der Behandlung des cholestatischen Pruritus bei Patienten mit Alagille-Syndrom ab dem Alter von zwei Monaten zu beantworten.

Bevor wir auf Maralixibat im Detail eingehen, würde ich gerne die Gelegenheit nutzen, um mein Team und mich vorzustellen. Mit mir sind heute anwesend Frau Dr. Carolin Schön für medizinische Fragestellungen, Herr Dr. Schwenke zu methodischen und statistischen Aspekten und Herr Professor Neubauer für gesundheitsökonomische Fragestellungen. Mein Name ist Patrick Kolb, ich bin Geschäftsführer der Mirum Pharmaceuticals für Deutschland, Österreich und die Schweiz.

Wir sind überzeugt, dass Maralixibat den pädiatrischen Patienten mit cholestatischem Pruritus aufgrund des Alagille-Syndroms durch die deutliche und nachhaltige Verbesserung der Morbidität und der Lebensqualität einen großen Mehrwert bietet. Bevor wir gerne Ihre Fragen zur Nutzenbewertung beantworten, möchten wir auf folgende Punkte eingehen, um das klinische Profil von Maralixibat in den Kontext der Erkrankung einzuordnen. Erstens möchte ich Sie kurz in die Indikation und das Krankheitsbild der Alagille-Patienten einführen, zweitens den bestehenden Therapie- und Versorgungsbedarf in dieser Indikation erläutern

und drittens auf die entscheidenden Punkte des klinischen Profils und der Wirksamkeitsvorteile von Maralixibat eingehen.

Zum Krankheitsbild. Das Alagille-Syndrom ist eine sehr schwerwiegende invalidisierende und lebensqualitätsmindernde Erkrankung mit erhöhter Mortalität. Das Alagille-Syndrom manifestiert sich oft bereits im frühen Kindesalter und äußert sich in Veränderungen verschiedener Organsysteme. Kennzeichnend sind hier vor allem die Cholestase, skelettale Auffälligkeiten und Veränderungen sowie Erkrankungen der Augen und des Herzens. Daneben sind das Wachstum und die neurokognitive Entwicklung der betroffenen Kinder verzögert. So sind die betroffenen Patienten in der Regel deutlich schlechter entwickelt, kleiner und leichter als gesunde Kinder.

Der cholestatische Pruritus stellt dabei das vorrangige Leitsymptom dar. Wir sprechen hier nicht von einem leichten Jucken wie bei einem Mückenstich oder einem Sonnenbrand, sondern von einem wirklich schwerwiegenden und die Lebensqualität massiv beeinträchtigenden Symptom. Der Juckreiz wird dabei mit Worten wie „unerträglich“, „unstillbar“, „violent“, „zum Aus-der-Haut-Fahren“ beschrieben. Häufig kratzen sich die kleinen Patienten blutig und können nachts nicht schlafen.

Die gesamte Welt der betroffenen Kinder sowie deren Eltern dreht sich um den Juckreiz und Versuche, diesen zu stillen. Dies kann dabei so weit gehen, dass sich die Patienten mit ihren Betreuungspersonen für eine Lebertransplantation entscheiden, ohne dass bereits eine Lebererkrankung im Endstadium vorliegt – alles nur, um den quälenden Juckreiz endlich loszuwerden. Die Risiken einer Lebertransplantation werden dabei bewusst in Kauf genommen. So erreichen nur 40 Prozent der Patienten mit ihrer eigenen Leber das Erwachsenenalter.

Zum Versorgungsbedarf. Der hohe Bedarf an neuen Behandlungsoptionen ist ob der Krankheitsschwere evident. Dennoch stand für diese pädiatrischen und schwer erkrankten Patienten vor Zulassung von Maralixibat keine zugelassene und wirksame Behandlungsoption zur Verfügung. Mit Maralixibat ist jetzt das erste und einzige Arzneimittel in Europa zugelassen, das den Patienten Linderung und eine bedeutende klinische Verbesserung bringen kann.

Zum klinischen Profil von Maralixibat. Zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit liegt für Maralixibat die randomisierte kontrollierte Studie ICONIC vor. Maralixibat konnte hier zahlreiche Vorteile in verschiedenen Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkten zeigen. Allem voran zeigt sich die hohe Wirksamkeit bei der Reduktion des Pruritus und dem Endpunkt ItchRO. Hier zeigt Maralixibat eine statistisch signifikante, deutliche Verbesserung des Pruritus gegenüber Placebo. Auch die vom G-BA geforderten und im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Responderanalysen zu Tagen ohne relevanten Pruritus bestätigen die hohe Wirksamkeit von Maralixibat. Für die Patienten ist dies unmittelbar spürbar und von herausragender Bedeutung für die Lebensqualität.

Daneben reduziert Maralixibat Xanthome und verbessert die körperliche Entwicklung sowie die Lebensqualität, gemessen mit dem Pediatric Quality of Life Inventory. Hervorzuheben ist, dass der Therapieeffekt sehr lange anhält. In der ICONIC-Studie liegen mittlerweile Daten über 240 Wochen vor, also über fast fünf Jahre. Der Therapieeffekt von Maralixibat wurde auch in der Langzeiterweiterung über bis zu fünf Jahre aufrechterhalten. So zeigt sich beispielsweise beim ItchRO ein klares Plateau, eine Verbesserung von circa 2 Punkten auf einer 5-Punkte-Skala, durchgehend über einen Zeitraum von bis zu fünf Jahren.

In der Gesamtschau kann Maralixibat als erster und einziger Wirkstoff den ungedeckten Bedarf im Alagille-Syndrom effektiv adressieren. Maralixibat ist eine hochwirksame und sichere Substanz, die deutliche Vorteile in der Morbidität und Lebensqualität mit sich bringt und so einen hohen Stellenwert für die Patienten im Alagille-Syndrom und deren Betreuende hat.

Wir freuen uns auf die Diskussion mit Ihnen und stehen nun für Ihre Fragen zur Verfügung. – Herzlichen Dank.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank für diese Ausführungen. Das war alles schon sehr erhellend.

Ich habe zu Beginn eine Frage an die Kliniker – das ist mehr eine Neugierfrage –, und zwar geht es um die Einschätzung der Schwere des Juckreizes für diese Kinder. Das wurde gerade vom pharmazeutischen Unternehmer bereits beschrieben; aber uns würde auch noch interessieren: Wie lange hält das an? Ist es möglicherweise fluktuierend, gibt es Phasen, in denen der Juckreiz mal weniger, mal mehr wird – das kann man sich manchmal nicht so richtig vorstellen –, und was hat man eigentlich bis jetzt gemacht? Wie haben Sie bis jetzt die Patienten mit diesem Juckreiz behandelt? Vielleicht mag dazu jemand etwas sagen. – Herr Sturm, bitte.

Herr PD Dr. Dr. Sturm (UKT): Vielen Dank für die Gelegenheit, hier auch Stellung zu nehmen. Es ist wichtig, dass wir es hier mit einer seltenen Erkrankung mit einem äußerst quälenden Symptom zu tun haben. Nahezu alle Kinder, bei denen sie sich im frühen Alter manifestiert, haben diesen Juckreiz. Er ist wohl etwas fluktuierend hinsichtlich der Intensität, aber eigentlich, sobald er einsetzt, kaum zu beherrschen. Er wird noch schlimmer zum Beispiel durch Infekte, aber die Intensität ist eindrücklich und anhaltend und für die Familien eine enorme Belastung und natürlich für die Patienten am meisten.

Wichtig ist, dass bisher keine richtig gute medikamentöse Therapie dafür zur Verfügung steht. Wir haben beim Alagille-Syndrom wie auch bei anderen Kindern häufig Rifampicin eingesetzt, das in der Lage war, diesen Juckreiz etwas zu hemmen, was aber auch ein gewisses Maß an Toxizität hat und in der Effektivität häufig nicht ausgereicht hat. Das führt dazu –das hat Herr Kolb gerade ausgeführt –, dass viele dieser Patienten alleine aus Gründen des Juckreizes transplantiert werden müssen. Das ist in der jetzigen Situation mit dem Mangel an Spenderorganen eine äußerst schlimme Situation auch für uns Kliniker. Deswegen ist es ganz wichtig, dass Alternativen zur Verfügung stehen, die diesen quälenden Juckreiz behandeln können.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Bickel, Sie haben direkt dazu eine Frage.

Frau Bickel: Habe ich Ihre Ausführungen richtig verstanden, dass sich unter keiner Therapie – gut, früher hat man vielleicht noch Rifampicin eingesetzt –, dass sich unter einem normalen Verlauf keine Besserung des Juckreizes zeigen würde? Diese Frage interessiert uns auch noch.

Herr PD Dr. Dr. Sturm (UKT): Es ist in der Tat so, dass wir bisher mit den Mitteln, die wir hatten, zum Beispiel Rifampicin, bei den meisten Fällen nicht dauerhaft zu einer Besserung kamen, sodass die Lebensqualität enorm eingeschränkt war und, wie gesagt, die Lebertransplantation als Therapiealternative in vielen Fällen eingesetzt werden musste. Deswegen besteht ja, so würde ich auf Englisch sagen, ein ganz deutlicher Medical Need für ein Produkt, das uns hilft, diesen Juckreiz zu beherrschen; eine richtige Alternative haben wir da im Moment nicht.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Teupen.

Frau Teupen: Ich habe eine Frage zu den Instrumenten, die Sie in der Versorgung nutzen. In der Nutzenbewertung des G-BA sind ein paar Instrumente nicht akzeptiert worden, wie der PIC bzw. CIC, also durch die Betreuer nachgewiesene Änderung; aber auch die klinische Kratzskala, und die Xanthomskala wurde da nicht akzeptiert. Können Sie noch etwas zu diesen Instrumenten sagen, nutzen Sie sie in der Versorgung, sind sie relevant für diese Kinder? Ich frage auch den pharmazeutischen Unternehmer.

Herr PD Dr. Dr. Sturm (UKT): Die Frage ist jetzt noch mal an mich gerichtet, richtig?

Frau Teupen: Auch gerne, ja.

Herr PD Dr. Dr. Sturm (UKT): Es gibt verschiedene Skalen, die wir im Alltag benutzen. Dazu gehört der Visual Analogue Score oder die Clinician Scratch Scale. Das sind jeweils vierstufige oder zehnstufige Skalen, die uns auch in Zusammenarbeit mit den Eltern helfen sollen, den Juckreiz einzuschätzen. Wichtig ist aber auch die Einschätzung der betreuenden Kliniker, zum Beispiel das, was wir am Kind sehen, so die Hautbefunde, die diesen quälenden Juckreiz natürlich sehr eindrücklich dokumentieren können.

Also, wir haben Skalen zur Verfügung. Es ist natürlich ein subjektives Symptom; aber ich denke, dass wir den quälenden Aspekt dieses Juckreizes mit Hilfe dieser semiquantitativen Bestimmungen recht gut quantifizieren und das Ausmaß bestimmen können.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Professor Baumann ergänzend.

Herr Prof. Dr. Baumann (MHH): Ich würde gerne ergänzen und meinen Vorrednern zustimmen, aber noch einmal darauf hinweisen, welche besondere Rolle dieser Juckreiz spielt. Wir verwenden bei Schmerzen durchaus Schmerzskalen, beim Juckreiz dagegen in der Praxis in der Regel nicht, weil es sich nicht um etwas handelt, wo man denkt: „Na ja, ist das nun noch da, oder ist das nicht da?“ Vielmehr sehe ich die Kratzspuren an der Haut, ich sehe die rund geschliffenen Fingernägel dieser Kinder.

Als Beispiel noch einmal zur Illustration: Das ist nicht vergleichbar mit anderen Juckreizen, die man vielleicht aus der Neurodermitis oder ähnlichen Sachen kennt. Es geht um Situationen, in denen die Eltern sich im Schichtdienst aufgeteilt haben. Das bestätigt das auch noch einmal. Da hat der Vater die erste und die Mutter die zweite Schicht, weil das Kind nicht zur Ruhe kommt und ständig geschuckelt werden muss. Das illustriert meines Erachtens noch einmal, was der Kollege Sturm gerade sagte, nämlich dass eine Transplantation, die ja nun eine maximal invasive Prozedur ist, dafür indiziert ist. Und dafür ein konservatives Instrument oder ein Medikament zu bekommen, was diese invasive Therapie überflüssig macht, das ist ein hervorragender klinischer Nutzen.

Ich würde auch noch volkswirtschaftlich argumentieren. Das ist jetzt hier vielleicht nicht das Thema. Das Kind ist krank, aber wie eben in meinem Beispiel schon erwähnt: Die Familie ist insgesamt extrem betroffen, und wir brauchen unbedingt Medikamente, um hier zu intervenieren. Da sehe ich einen ganz hohen klinischen Bedarf.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Lurz, bitte.

Herr PD Dr. Lurz (LMU München): Ich möchte das, was Herr Baumann und Herr Sturm eben schon angesprochen haben, noch einmal ergänzen. Es ist wirklich sehr schwierig, das zu objektivieren. Aber es ist tatsächlich die Familie, die damit belastet ist. Die Kinder schlafen wirklich teilweise überhaupt nicht durch: Einerseits kann man sie fast nicht beruhigen; wenn sie schlafen, wachen sie andererseits häufig wieder auf. Das heißt, die Eltern, vielleicht beide berufstätig, müssen dann in Schichten versuchen, sich um diese Kinder zu kümmern. Das heißt, es geht um das Leiden der Kinder einerseits, aber andererseits um das Gesamtkonzept, und es gibt wirklich bislang keine erfolgreiche Therapieoption. Das ist sehr belastend gewesen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Teupen, Sie hatten zu speziellen Fragebögen gefragt.

Frau Teupen: Genau. Die Antwort darauf kam leider nicht so richtig. Vielleicht kann der pharmazeutische Unternehmer noch einmal etwas zu den eingesetzten Instrumenten sagen, ebenso noch etwas zur Operationalisierung der körperlichen Entwicklung, der Körpergröße. Das war ja auch ein bisschen unklar; deswegen wurden die Daten nicht akzeptiert. Das wäre doch ganz hilfreich.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Ich sehe gerade Herrn Schwenke, der sich dazu meldet.

Herr Dr. Schwenke (Mirum): Vielleicht kann ich dazu etwas beitragen. Zum einen haben wir für den Pruritus den ItchRO, einen validierten Fragebogen, der eben die Schwere des Pruritus

misst. Hier sind diejenigen Patienten in die Studie eingeschlossen worden, die mindestens einen Score von 2 hatten, das heißt einen moderaten Juckreiz.

Zum anderen haben wir eben die klinische Kratzskala, die vom Kliniker ausgefüllt wird – sie wurde auch schon erwähnt –, und dann die Patienten- und Betreuereneinschätzung der Änderung, der PIC und der CIC. Diese Skala wiederum beschreibt das Gesamtbild der Patienten. Das heißt, der Patient schätzt ein bzw. es schätzen eben die Betreuenden ein, wenn das Kind das selbst nicht kann, inwieweit sich die Lage für die Patienten nach der Therapie oder während der Therapie im Vergleich zur Zeit vor der Therapie ändert.

Da ist meines Erachtens Folgendes ganz wichtig: Diese Impression-of-Change-Skalen oder Instrumente werden häufig in verschiedensten Indikationen verwendet und geben schlichtweg das subjektive Gefühl wieder: Hat sich für den Patienten wirklich etwas geändert? Das ist in unserem Fall in erster Linie supportiv, ergänzend, weil wir eben den ItchRO haben, einen spezifischen Fragebogen explizit für den Pruritus. Es zeigt aber alle diese Operationalisierungen bezüglich des Pruritus. Egal, ob man sich die metrische Analyse oder die Responderanalyse anschaut, wo man die Tage mit maximal leichtem Pruritus betrachtet, ob wir uns den PIC oder den CIC anschauen: Wir haben überall signifikante Vorteile für Maralixibat gegenüber Placebo. Das heißt, egal in welcher Richtung wir uns den Pruritus anschauen, wichtig ist die Erkenntnis: Wir sehen hier überall die Vorteile. Insgesamt sehen wir also, dass der Pruritus wirklich gedrückt und damit den Patienten wirklich geholfen wird.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Teupen, war das jetzt erst einmal ausreichend?

Frau Teupen: Ja.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Ja. Wir nehmen das erst mal so hin. – Ich weiß nicht genau, Herr Lurz: Ist das eine vererbte Hand von der vorherigen Frage? – Genau, gut. Dann noch einmal ergänzend Herr Baumann, und dann werde ich in der Frageliste fortfahren.

Herr Prof. Dr. Baumann (MHH): Ich war überrascht, dass Frau Teupen von unserer klinischen Einschätzung nicht überzeugt war. Also, um das noch einmal zu zeigen: Sie sehen alleine, ohne dass Eltern etwas sagen, wenn Sie das Kind untersuchen, an der Haut den Unterschied, die infiziert ist; Sie sehen, die Fingernägel sind anders. Also, diese Fragebögen sind eine formale Notwendigkeit für die Studie. In der Klinik sehen wir, dass das Kind reagiert hat. Es geht hier also nicht um Kleinigkeiten. – Ich wollte einfach nur noch einmal deutlich machen, dass wir nicht über Formalien sprechen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielleicht lassen Sie es mich ganz kurz erläutern. Ich glaube, Frau Teupen ging es mehr um diese methodische Frage, gar nicht um die klinische Einschätzung, sondern darum, wie wir das Ganze zähl- und messbar machen, wie gut diese Fragebögen validiert sind, ganz unabhängig davon, dass Sie das natürlich anhand der tatsächlich sichtbaren Kratzspuren klinisch einschätzen.

Ich würde trotzdem in der Frageliste weitermachen. – Frau Reuter von der KBV, Sie haben noch eine Frage.

Frau Reuter: Ich würde gerne noch einmal an die körperliche Entwicklung anknüpfen, die auch Frau Teupen gerade erwähnte. In der Studie ICONIC wurden auch anthropometrische Parameter erhoben; das waren Körpergröße, Körpergewicht und BMI. Uns würde interessieren, welche Bedeutung diese Parameter in der klinischen Praxis bei der Behandlung von pädiatrischen Patienten mit Alagille-Syndrom haben.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Direkt dazu hat sich Herr Lurz gemeldet. – Bitte.

Herr PD Dr. Lurz: Die anthropometrischen Marker sind wirklich essenziell in der Pädiatrie generell: Gesundes Kind bedeutet gesundes Wachstum, gesunde Entwicklung. Somit sind anthropometrische Daten essenziell in jeder Situation und auch beim Alagille-Syndrom. Kinder mit Alagille-Syndrom sind eher kleiner, kleinwüchsig; es ist noch nicht ganz klar, inwieweit das wirklich mit dem Syndrom assoziiert ist. Aber letztendlich ist es, wenn ein Kind sich gut

entwickelt und gut wächst, ein sehr guter Indikator dafür, dass es ihm auch klinisch besser geht. Insofern sind das extrem wichtige Daten.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Reuter, reicht Ihnen das?

Frau Reuter: Ja, danke schön.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Okay. – Dann machen wir weiter: Herr Fischer von der Fachberatung Medizin. Ihre Fragen, bitte!

Herr Fischer: Es wurde schon ein wenig zum Pruritus ausgeführt. Ich habe noch eine Frage vor dem Hintergrund des speziellen Designs der Studie ICONIC mit dieser randomisierten Absetzphase. In der vergleichenden randomisierten Absetzphase wird eigentlich nicht die Wirksamkeit von Maralixibat bei therapienaiven Patientinnen und Patienten bewertet, sondern eher das Absetzen der Prüfmedikation versus einer Weiterbehandlung mit Maralixibat. Wie sind denn vor diesem Hintergrund die gezeigten Effekte beim Endpunkt Pruritus oder entsprechend beim ItchRO einzuordnen? Die Frage geht primär an den pU, aber auch sehr gerne an die klinischen Experten.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Beginnen wir einmal mit dem pharmazeutischen Unternehmer. – Herr Schwenke, Sie hatten sich ja sowieso gemeldet. Wollen Sie das auch gleich nehmen?

Herr Dr. Schwenke (Mirum): Dann nehme ich das auch gleich. – Vielleicht ganz kurz zu Größe und Gewicht. Das hatten wir vorhin noch vergessen, zu erwähnen.

Zum einen haben wir in der Studie Größe und Gewicht gemessen oder messen lassen. Die Größe und auch das Gewicht wurden in qualifizierten Kinderkliniken festgestellt. Die Erhebung der Daten ist, glaube ich, zweifellos qualitativ hochwertig. Im Dossier haben wir dann den sogenannten Z-Score dargestellt, das heißt, die mittlere Entwicklung im Vergleich zu einer Normalpopulation. Hier sieht man, wenn der Z-Score eben im Negativbereich ist, dass die Kinder bezüglich der Größe und des Gewichtes eine Unterentwicklung haben, das heißt, leichter sind und kleiner sind. Dies, so zeigt sich in der Studie, entwickelt sich sehr positiv. Das heißt, die Patienten sind am Anfang im untersten 5-Prozent-Perzentil und entwickeln sich dann mit Maralixibat besser; das heißt, sie nähern sich der Normalpopulation an.

Zum anderen zu Ihrer Frage, Herr Fischer, zum Studiendesign. Das Studiendesign war so aufgesetzt, dass der Zeitraum, in dem die Patienten unter Placebo sind, möglichst kurz gehalten wird. Das war auch Gegenstand der Diskussion mit FDA und EMA, dass man diesen Placeboteil relativ kurz hält. Im Placeboteil oder dieser anonymisierten Withdrawal-Phase sieht man sehr schön: Wenn man Maralixibat absetzt, dann springt der Score für den Pruritus sehr schnell wieder auf den Baselinewert.

Die klinischen Kollegen hatten es vorhin schon gesagt: Es ist zwar eventuell etwas fluktuierend bei den Patienten; aber wenn man nicht behandelt, dann ist der Pruritus schlichtweg da. Mit Maralixibat können wir eben zeigen, einmal in dieser randomisierten Phase: Wenn man Maralixibat absetzt, kommt der Pruritus sehr schnell wieder. Wenn man auf Maralixibat bleibt, dann bleibt auch der Pruritus eingefangen, verbessert, im Mittel eben um die zwei Punkte. Alle Patienten der ICONIC-Studie wurden am Anfang auf Maralixibat eintitriert. Man sieht in all diesen Patienten diesen Vorteil im Pruritus. Richtig ist, dass wir Folgendes sehen oder zeigen können: Wenn man Maralixibat absetzt, dann kommt der Pruritus sehr schnell wieder.

Der Punkt ist aber – das hat die EMA auch so bestätigt, und deswegen haben wir das Label so gewählt –, dass man anhand dieser ICONIC-Studie sehr schön sieht, dass die Therapie wirkt, dass man mit Maralixibat den Pruritus in den Griff bekommt, und zwar nicht nur kurzfristig, sondern wirklich langfristig. Wir haben ja die 48 Wochen in der ICONIC-Studie, während derer die Patienten durchgängig behandelt werden, plus die Langzeitbeobachtung bis zu fünf Jahren, wie Herr Kolb schon erwähnt hatte, sodass man hier diesen Vorteil sieht. Und ja, es weicht ab von den Standardverfahren für RCTs; aber – da stimmen wir auch mit der EMA

überein – das ist eine Variante, die in dieser Indikation möglich ist und in dieser Indikation die Wirksamkeit zeigen kann. Noch mehr kann ich dazu gar nicht sagen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Fischer, ich weiß gerade nicht, ob die Antwort befriedigend oder erst mal so hinzunehmen war.

Herr Fischer: Im Chat kam auch eine Meldung dazu. Da würde ich vielleicht die Rückfrage erst mal zurückstellen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Dann gebe ich Frau Bickel erst noch mal das Wort; vielleicht eine ergänzende Frage.

Frau Bickel: Ich glaube, was Herrn Fischer oder auch mich umtreibt, ist: Man hätte dieses Withdrawal-Design auch anders machen können. Man hätte ja von Anfang an randomisieren können – einen Arm auf Placebo, einen auf Maralixibat – und dann absetzen können. So hatten Sie die Patienten erst einmal auf Maralixibat und dann auf Placebo bzw. Maralixibat randomisiert. Ich weiß nicht, wie Sie das einschätzen; aber es gibt ja sicherlich Carry-over-Effekte. Ist das aus Ihrer Sicht dann noch eine Unterschätzung des Therapieeffektes von Maralixibat? Wie schätzen Sie das ein, Herr Schwenke?

Herr Dr. Schwenke (Mirum): Wenn ich darf, Frau Behring, antworte ich direkt. – Es gibt sicherlich Carry-over-Effekte; sie kann man ja gar nicht ausschließen, weil wir keine lange Wash-out-Phase haben. Das geht in diesem Design auch gar nicht.

Wir sehen aber, dass diese vier Wochen randomisierte Withdrawal-Phase ausreicht, dass die Patienten in der Placebogruppe wieder zurück sind auf dem Baseline-Wert, das heißt, genauso schlecht dastehen wie vor der Studie, zu Baseline, während sie hingegen in der Maralixibat-Gruppe weiterhin ein Plateau haben, das heißt, diesen Vorteil in der Bekämpfung des Pruritus haben. Das sehen wir.

Das Studiendesign wurde ja auch mit der EMA und der FDA diskutiert. Die EMA hat das Design explizit gelobt. Das ist kein Präzedenzfall; das ist wirklich in dieser Indikation so, wo der Pruritus sehr schnell kommt und geht und auch die Halbwertszeit von Maralixibat gar nicht so lang ist, dass man da ewig lange Carry-over-Effekte erwarten kann. Mit diesem Studiendesign sieht man also sehr schön, dass dieser Effekt auf den Pruritus sehr schnell kommt, sehr schnell wieder geht, wenn man Maralixibat absetzt, es aber, wenn man Maralixibat dann wieder neu startet, nicht irgendeinen kumulativen Effekt gibt, sondern dass direkt wieder der Pruritus bekämpft wird und die Patienten dann relativ schnell auch wieder ihre Vorteile bezüglich des Pruritus sehen. Aber am Studiendesign können wir leider nichts ändern.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Ergänzend Herr Professor Baumann, und dann frage ich Frau Bickel, ob sie zufrieden ist.

Herr Prof. Dr. Baumann (MHH): Ich wollte eigentlich nur ergänzen, dass aus klinischer Sicht dieses Studiendesign unseren pädiatrischen Erfordernissen sehr entgegenkommt, dass man auf der einen Seite den Patienten etwas anbietet, was für sie attraktiv ist – wir haben ja viele Diskussionen, dass wir natürlich eine Randomisierung gegen Kontrolle brauchen –, aber dass wir auf der anderen Seite den Patienten natürlich auch etwas anbieten müssen. Da haben wir in der Klinik das Risiko hier bei den Carry-over-Effekten eher bei der Firma gesehen und nicht so sehr beim Patienten.

Hinzu kommt, dass eine Verblindung überhaupt sehr schwierig ist. Wenn ein Patient merkt, das Medikament hilft mir nicht bzw. ich habe das Placebo in einem Placeboarm, dann ist es für das Kind schwierig, konsequent weiterzumachen. Von daher haben wir im Kollegenkreis dieses Randomisierungsverfahren sehr zu schätzen gewusst.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Bickel, noch irgendetwas?

Frau Bickel: Ich habe noch andere Fragen. Aber dann würde ich erst mal Herrn Fischer fragen lassen; ich glaube, da geht es um das Methodische. Ich habe noch etwas anderes Medizinisches.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Perfekt. Dann ziehe ich Herrn Fischer vor. – Bitte.

Herr Fischer: Zwei Fragen noch von mir, eine an den pU zu dem Design und eine gerne an die klinischen Experten.

Die erste Frage an den pU: Bei den Verlaufsdaten sieht man ja wirklich langsam eine graduelle Erhöhung oder Verstärkung des Pruritus in der Kontrollgruppe. Durch dieses kurze Studiendesign ist bei uns auch die Frage aufgekommen, ob diese Erhöhung des Pruritus zu Woche 4 überhaupt schon abgeschlossen war; denn man sieht in der randomisierten Kontrollphase langsam eine Steigerung des Pruritus in Woche 1, Woche 2 und Woche 3. Können Sie dazu noch etwas sagen?

Die zweite Frage an die klinischen Experten: Ich glaube, es wurde gerade schon gesagt, dass man diese Effekte beim subjektiv empfundenen Pruritus sehr schnell zeigen kann. Wie ist es denn aber bei der klinischen Kratzskala, die ja auch Hautschädigungen oder Vernarbungen erfasst? Wie schnell lässt sich das damit erfassen? Reichen dafür die vier Wochen aus?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Da geht es ein bisschen um die Dauer der Studie. Erst Herr Schwenke, dann Herr Sturm.

Herr Dr. Schwenke (Mirum): Kurz dazu, ob die vier Wochen genug sind, um schon das Plateau für den Pruritus zu erreichen: Davon gehen wir in der Tat aus, weil die Patienten in aller Regel ihren Baseline-, also den Ausgangswert wieder erreicht haben. Zu dem, was sie vor der Studie schon ewig lange hatten, kommen sie also innerhalb der vier Wochen wieder hin, sodass wir durchaus davon ausgehen, dass das eine brauchbare Abschätzung dessen ist, was passiert, wenn man Maralixibat längerfristig absetzt, sodass wir hier nicht sehen, dass man es hätte länger absetzen müssen.

Auf der anderen Seite sehen wir eben schon signifikante Vorteile gegenüber Placebo. Das heißt, hier sehen wir diesen gigantischen Effekt, den man mit so wenigen Patienten eigentlich eher selten sieht.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Die nochmalige Frage zur Kratzskala richtet sich sicherlich an die Kliniker. Dazu haben sich Herr Sturm und Herr Lurz gemeldet: Kann man nach vier Wochen absetzen? Könnte man das mit dieser Skala schon messen? – Herr Sturm, bitte.

Herr PD Dr. Dr. Sturm (UKT): Ich würde das eindeutig bejahen. Ich würde auch sagen, das von Herrn Baumann eben Gesagte steht auch mit im Vordergrund. Wir sehen allein am klinischen Befund des Patienten, an den Hautbefunden, eine akute Zunahme, die innerhalb der vier Wochen, um die es hier geht, sicher recht eindeutig zu beurteilen ist. Ich denke also, sowohl im Gebrauch der Kratzskalen als auch in der klinischen Beurteilung, was den Hautbefund und überhaupt die allgemeine Befunderstellung angeht, bekommen wir innerhalb dieser Periode ein sehr deutliches Bild hin.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Lurz.

Herr PD Dr. Lurz (LMU München): Ich würde dem ebenfalls absolut zustimmen, auch wenn man sich überlegt, was der Wirkmechanismus, der theoretische Gedanke bei dem Medikament ist. Das ist ja ein Medikament, das intestinal wirkt, und sobald es intestinal nicht mehr wirkt, führt dieser Mechanismus – Aufnahme der Gallensäure wieder zurück in den Körper – dazu, dass es akkumuliert und wahrscheinlich auch den Juckreiz erklärt. Das ist ja auch ein Diskussionsthema. Aber auch, wenn man sich die Daten aus der Studie anschaut, sieht man, wie mit dem Juckreiz dann auch die Gallensäure wieder auf den Ausgangswert zurückgegangen ist. Das ist das, was wir im klinischen Alltag sehr viel nutzen.

Und den Rest kann man wirklich sehen: Frische Kratzspuren schauen anders aus als solche, die vielleicht schon vernarbt sind, oder man sieht, wie sich das Hautbild insgesamt verändert.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Fischer, war das für Sie ausreichend? – Gut. Noch weitere Fragen methodischer Art? – Erst einmal nicht. Dann erteile ich Frau Bickel das Wort.

Frau Bickel: Mich würde noch die klinische Bewertung der Xanthome bei diesem Erkrankungsbild interessieren. Hier war ja, wenn ich das richtig gesehen habe, nur ein geringer Teil auf dieser Xanthomskala von 3 bis 4 betroffen. Aber wie ist es in der klinischen Praxis, wie äußert sich das da?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Wer kann etwas zu Xanthomen in der klinischen Praxis sagen? – Herr Professor Baumann.

Herr Prof. Dr. Baumann (MHH): Das ist natürlich auch ein großes Spektrum des kosmetischen Effekts bei den Kindern, den sie erst später haben, natürlich im Schulalter. Wir haben noch festgestellt, dass es die Hände und die Fingerspitzen, die Fingerbeeren betreffen kann, sodass Patienten in dieser Maximalform dadurch eingeschränkt sind, wie sie ihre Hände einsetzen können. Also, das ist ein großes Spektrum, was natürlich mit subjektivem kosmetischem Empfinden zu tun hat, was die größeren Kinder betrifft, aber eben ganz schwere Einschränkungen im Einsatz der Gliedmaßen bedeuten kann, auch der Füße.

Die Sorge, dass der Hypercholesterolemie zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen beiträgt, würde ich etwas relativieren, weil wir wissen, dass die Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System durch diese Form der Hyperlipidämie nicht so relevant sind. Wir würden also diese Kinder nicht mit Cholesterinsenkern behandeln.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Noch irgendjemand zu den Xanthomen in der klinischen Praxis? – Frau Schön.

Frau Dr. Schön (Mirum): Vielleicht nicht aus der klinischen Praxis, aber ich möchte hier noch ganz kurz addieren, dass in unserer Studie, also der ICONIC-Studie, 45 Prozent der Patienten Xanthome aufwiesen und diese über die Zeit signifikant reduziert werden konnten. Es war grundsätzlich nicht der primäre Endpunkt der Studie, also kein primäres Studienziel, aber nichtsdestotrotz ist es natürlich ein schöner Nebeneffekt, dass man bei Patienten, die Xanthome aufweisen und damit zu kämpfen haben, sie durch Maralixibat reduzieren kann. Deswegen wurde das wahrscheinlich auch von der EMA mit in die Fachinformation aufgenommen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Bickel, ist das ausreichend?

Frau Bickel: Ich hätte noch eine weitere Frage, allerdings nicht zu den Xanthomen. Ich weiß nicht, ob Herr Fischer erst etwas zu den Xanthomen hat; ich habe noch etwas anderes. – Dann interessiert mich noch – dazu haben sich auch die Kliniker geäußert –, wie sie den Stellenwert der Serumgallensäuren einschätzen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Sturm.

Herr PD Dr. Dr. Sturm (UKT): Also, die Beurteilung der cholestatischen Lebererkrankung funktioniert ohne Einschätzung oder Messung der Serumgallensäure nicht. Die Serumgallensäuren korrelieren in unserem klinischen Alltag meistens sehr gut auch mit der Intensität des Pruritus, und sie sind für uns ein Maß, mit dem wir die Erkrankungsintensität beurteilen können. Senken wir die Gallensäuren, zum Beispiel durch Medikamente wie die IBAT-Inhibitoren, dann geht das meistens mit einer deutlichen Besserung beim Patienten einher, mit einer Besserung der Leberfunktion, aber häufig auch mit einer Besserung des Patienten in Hinblick auf das Gedeihen. Insofern ist dieser Parameter in der Beurteilung in unserem klinischen Alltag ganz essenziell und steht im Mittelpunkt.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Dann gebe ich Herrn Fischer das Wort.

Herr Fischer: Noch eine Frage in methodischer Hinsicht, zum ItchRO zurück: In der schriftlichen Stellungnahme haben Sie auch Daten zum Pruritus mittels dieses Tagebuchs nachgereicht. Sowohl bei der Anzahl der Tage mit den Erhebungen als auch der Tage, an denen ein Wert von unter 1 erreicht werden konnte, sind die Daten aus der Nutzenbewertung für Maralixibat korrigiert worden. Die Daten aus der Nutzenbewertung stammen jedoch aus dem Studienbericht und stimmen auch da – das haben wir noch einmal geprüft – überein. Darin ist ein Wert von 190 angegeben, und Sie haben ihn jetzt auf 186 korrigiert, glaube ich. Womit ist diese Änderung zu begründen? Vielleicht könnten Sie dazu noch etwas sagen.

Und dann weiterführend: Sie haben auch noch weitere Daten zu den relativen Risiken usw. nachgereicht. Für uns ist da auch die Datengrundlage unklar, beispielsweise, wie mit fehlenden Werten umgegangen wurde. Wir fragen uns, woher diese Daten kommen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Wer kann uns das beantworten? – Herr Schwenke, genau: Wo kommen die Daten her?

Herr Dr. Schwenke (Mirum): Zur ersten Frage: Woher kommen die Daten? Wir haben die Analysen genauso gemacht, wie wir es für das Dossier gemacht haben. Soll heißen, es werden alle Tage herausgelassen, an denen die Patienten mehr als 400 µg Maralixibat bekommen haben, das heißt, da gibt es auf jeden Fall eine Korrektur im Vergleich zum CSR, wo ja alle Daten mit eingehen, also unabhängig davon, welche Dosis sie bekommen. Das passiert natürlich nur in der Maralixibat-Gruppe, nicht in der Placebogruppe, weil die Patienten in der Placebogruppe die Standarddosis bekommen haben.

Ich gehe davon aus, dass dadurch die Unterschiede zu erklären sind. Aber vielleicht können Sie mir noch sagen, wo genau im CSR Sie die Daten gefunden haben; dann kann ich das auch noch einmal prüfen, es noch einmal dazu explizit abgleichen. Aber die Analysen sind so gelaufen, wie wir den Zuschnitt auch für die Analyse für das Dossier gemacht haben, und das weicht zum Teil vom CSR ab, weil eben die höhere Dosis herausgenommen wird. Die Patienten konnten ja bis zu 800 µg bekommen, zumindest im späteren Verlauf.

Die zweite Frage betraf das relative Risiko und den Aspekt, wie mit fehlenden Werten umgegangen wurde. Bei den Tagen ist es in der Tat so, dass die Tage, für die keine Daten vorliegen, nicht in die Analyse eingeflossen sind. Im Hinblick auf das relative Risiko, wenn es um die Anzahl der Tage mit einem Wert von ≤ 1 ging, haben wir ein Modell mit Wiederholmessung verwendet. Das heißt, wenn ein Patient eben nicht nur einen Tag hat, zu dem er Daten berichtet, sondern mehrere Tage, dann sind die Werte von diesen Tagen in sich korreliert, was zur Folge hat, dass man dann statistisch dafür aufkommen muss. Man muss dafür adjustieren, damit man keine überpositiven oder überoptimistischen Ergebnisse bekommt.

Soll heißen, da korrigiert man adjustiert statistisch, nimmt mit hinein, dass eben innerhalb des Patienten mehr als ein Wert vorliegt, und kann dann eine adäquate Berechnung des relativen Risikos vornehmen. Deswegen ist das nicht das relative Risiko, wie wenn Sie einfach nur die 186 durch die 368 teilen würden; das funktioniert nicht, weil Sie eben Wiederholmessung haben. Das geht nur bei der anderen Analyse, wo wir uns die Anzahl der Patienten anschauen, die grundsätzlich unter einem Wert von 0 oder 1 gelandet sind. Da ist es ein Wert pro Patient, da kann man einfach das relative Risiko berechnen; aber bei den Tagen geht das, wie gesagt, eben nicht. Deswegen haben wir da eine adjustierte Analyse vorgenommen. Das haben wir hoffentlich auch in der Stellungnahme so dargestellt.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Fischer.

Herr Fischer: Ich konnte das in der Stellungnahme jetzt ad hoc nicht entnehmen und habe auch nicht, weil Sie danach gefragt haben, ad hoc die Seitenzahl aus dem CSR parat. Das könnte man vielleicht danach noch mal schicken.

(Herr Dr. Schwenke (Mirum): Gerne!)

Aber uns wäre sehr daran gelegen, wenn Sie uns diese Daten und auch die Informationen noch mal zur Verfügung stellen würden. Das würde uns da sehr helfen.

Herr Dr. Schwenke (Mirum): Ja.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Das geht bis Freitag dieser Woche.

(Herr Dr. Schwenke (Mirum): Ja, klar!)

Herr Fischer: Das wäre super. – Außerdem habe ich eine weitere Frage, losgelöst davon, nämlich zu den unerwünschten Ereignissen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Bitte.

Herr Fischer: Allgemein wird auch vielfach das gute Sicherheitsprofil von Maralixibat thematisiert. Es zeigen sich, relativ gesehen, wenige schwere UE und auch wenige schwerwiegende UE. Aber dennoch sind in der ICONIC bei 20 Prozent der Studienteilnehmer Studienabbrüche aufgrund von UE, also unerwünschten Ereignissen, dokumentiert. Warum sind es so viele in Relation zu dem sonst so guten Sicherheitsprofil?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Kann das jemand erklären, trotz gutem Sicherheitsprofil 20 Prozent Abbrecher? – Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Mirum): Wir haben ja 16 Prozent Patienten, die wegen unerwünschter Ereignisse die Studie abgebrochen haben, wobei da vier Patienten im Zeitraum der 48 Wochen, die die Studie an sich gelaufen ist, die Studie wegen unerwünschter Ereignisse abgebrochen haben und zwei Patienten in der Long-term-Extension, also in der Langzeitnachbeobachtung, dann wegen erhöhter ALT-Werte sicherheitshalber die Therapie abgebrochen haben. Meinen Sie diese Zahlen, oder meinten Sie noch etwas anderes?

Herr Fischer: Nein, das waren schon die. Also, es waren tatsächlich auch die, die unserer Ansicht nach unter 400 µg abgebrochen haben, also nicht letztendlich dann, wenn es auf die 800 µg hochtitriert wurde.

Herr Dr. Schwenke (Mirum): Nein, das ist klar. Aber es wurden auch nicht alle Patienten auf 800 µg hochtitriert. Also, es gab auch Patienten, die bei 400 µg geblieben sind. Wir haben uns auch nur die Patienten angeschaut, die auf 400 µg geblieben sind, und da zeigen sich eben die vier Patienten innerhalb der 48 Wochen, die die Studienmedikation abgebrochen haben, und dann zwei Patienten in der Langzeitnachverfolgung.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Es sieht so aus, als ob die Frage beantwortet ist. – Weitere Fragen? – Frau Bickel.

Frau Bickel: Eine letzte Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Habe ich Ihre Stellungnahme richtig verstanden, dass Sie den indirekten Vergleich jetzt doch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heranziehen?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Mirum): Dieser indirekte Vergleich gegen die GALA-Datenbank ist im Rahmen der Zulassung für die EMA erstellt worden und dort auch berichtet worden. Deswegen haben wir diesen indirekten Vergleich auch in das Dossier aufgenommen, um den Nutzen darzustellen. Wir wissen auch um sämtliche Limitationen, die auch die Kollegen vom Fachbereich Medizin aufgeführt haben. Wir haben da auch gesehen, dass dieser indirekte Vergleich sehr viele Limitationen hat, die wir aber nicht adressieren können. Also, wir können daran nichts ändern, weil wir keinen Zugriff auf die individuellen Daten haben. Das hat nur GALA selbst, wo auch die Analysen für den indirekten Vergleich für die Zulassung gemacht wurden, sodass wir diesen Vergleich gegen GALA als supportiv erachten, wobei wir aber durchaus sehen, dass sich hier Vorteile ergeben, indem sich ergänzend zu dem Hauptpunkt, nämlich der Reduktion des Pruritus, Vorteile für die Patienten zeigen. Aber uns ist bewusst,

dass dieser indirekte Vergleich eben nicht den üblichen Anforderungen genügt; deswegen haben wir ihn ergänzend dargestellt.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Okay. – Frau Bickel? Die Frage ist auch beantwortet, glaube ich. – Weitere Fragen? – Doch noch einmal Frau Bickel.

Frau Bickel: Ganz kurz noch mal, nochmals an den pharmazeutischen Unternehmer. Vielleicht könnten Sie das nochmals erläutern. Die Zulassung ist jetzt für den Pruritus ausgesprochen worden. Sie hatten ja ursprünglich eine weitere Zulassung beantragt. Könnten Sie noch mal erläutern, warum die EMA dem nicht entsprochen hat?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Kann jemand einige Hintergründe zur Änderung der Zulassung, zur Einschränkung des beantragten Zulassungsgebietes erläutern? – Wahrscheinlich wird die Frage gerade ausgelöst.

(Herr Dr. Schwenke (Mirum): Genau, und ich habe gewonnen!)

– Bitte.

Herr Dr. Schwenke (Mirum): Letztendlich ging es darum: Es ist ja übliches Vorgehen, dass man zunächst einmal eine breite Zulassung beantragt und sich dann mit der EMA einigt, welche Zulassung man bekommt. Im Vordergrund steht dieses Leitsymptom, und das Leitsymptom ist der Pruritus. Dafür ist die Zulassung dann ja auch ausgesprochen worden, dafür sind die Daten da, dafür ist auch die gesamte Datenlage verwendbar, und sie bildet eben die Evidenz für diese Indikation ab.

Ich habe die Zulassung nicht begleitet; deswegen weiß ich eben nur, was mir aus den Teams zugetragen wurde. Es wurde dann mit der EMA verhandelt, wie der Indikationstext aussehen kann, und der Pruritus ist ganz klar das Leitsymptom, das ja die meisten Patienten mit Alagille-Syndrom haben. Das ist das vordergründige Symptom zur Behandlung, und deswegen wurde auch die Zulassung für diese Indikation ausgesprochen. – Genügt Ihnen das, Frau Bickel?

Frau Bickel: Mir reicht das, danke schön. – Ich habe mich nur gefragt – leider besteht bei Frau Behring gerade ein technisches Problem –: Wie passt das dann mit der Körpergröße zusammen, wenn die Zulassung für den Juckreiz erfolgt ist? Vielleicht ist das noch einmal eine Frage an die Kliniker: Wie erklären Sie sich denn dann einen Effekt auf die Körpergröße? – Ist jetzt das ganze Sekretariat nicht mehr da, kann das sein?

Herr PD Dr. Dr. Sturm (UKT): Ich kann ja ganz spontan antworten, wenn ich darf.

Frau Kersten: Frau Behring ist wieder drin. Ich wollte nur Bescheid sagen, dass sie rausgeflogen ist; aber sie ist wieder da.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Ich hatte gedacht, alle anderen sind auch rausgeflogen. Aber so ist das: Ich war isoliert, nicht alle anderen. Nun gut. – Dann hoffe ich, dass die Antworten befriedigend waren, Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe eine weitere Frage gestellt; Entschuldigung, dass ich jetzt einfach selber das Wort ergriffen habe, aber ich wollte die Pause überbrücken.

Was mich interessiert hat, war zum einen: Die Zulassung wurde für die Cholestase beantragt; sie ist für die Behandlung des Juckreizes ausgesprochen worden. Zum anderen frage ich mich gerade, wie sich die Kliniker dann die Effekte auf die Körpergröße vor dem Hintergrund erklären, dass eigentlich ja die Effekte auf den Pruritus gezeigt wurden.

Herr PD Dr. Dr. Sturm (UKT): Das ist eine Frage, die natürlich vollkommen zu Recht gestellt wird. Wir behandeln die Kinder mit cholestatischen Lebererkrankungen, um die Cholestase zu senken, den Pruritus zu beherrschen, und wir sehen, wenn wir erfolgreich sind, eine deutliche Besserung des Körperwachstums und des Gedeihens. Das ist ein ganz wichtiger Parameter für uns, wie wir auch vorhin schon ausgeführt haben.

Wie hängt das zusammen? Ich denke, dass dann, wenn wir in der Behandlung des Pruritus erfolgreich sind, auf der einen Seite die Gallensäuren sinken und wir häufig eine Besserung der Juckreizintensität sehen. Auf der anderen Seite sehen wir eine Besserung der Leberfunktion und dann auch konsekutiv eine Besserung des Körperwachstums. Es gibt also einen pathophysiologischen Zusammenhang. Wahrscheinlich spielen mehrere Faktoren eine Rolle. Unter anderem kann man meines Erachtens sagen, dass cholestatische Lebererkrankungen auch eine inflammatorische, eine entzündliche Komponente haben, und wenn wir in der Lage sind, das zu bessern, gedeihen die Kinder besser, und zudem haben sie weniger Symptome wie den Pruritus.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Bickel direkt dazu noch mal.

Frau Bickel: Aber Sie würden das, was die Körpergröße angeht, dann tatsächlich auch auf das Maralixibat zurückführen und nicht auf irgendwelche andere Therapeutika, die Sie im Rahmen der Cholestase geben?

Herr PD Dr. Dr. Sturm (UKT): Wenn wir in der Lage sind, die Cholestase erfolgreich zu behandeln – es ist ja deutlich, dass Maralixibat hierbei eine große Rolle spielen kann –, dann sehen wir häufig die Effekte, die ich Ihnen dargestellt habe; dazu gehört nicht nur die Kontrolle des Juckreizes, sondern auch eine deutliche Besserung des Gedeihens, ja.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Okay. Danke. Aber die Zulassung ist erst einmal eingeschränkt zur Behandlung des Pruritus. Gut.

Gibt es jetzt noch Fragen, oder stehen Antworten auf Fragen aus, die noch nicht gestellt worden sind? – Ich sehe keine weiteren Kommentare. Dann bitte ich den pharmazeutischen Unternehmer, noch einmal etwas dazu zu sagen. – Herr Kolb, Sie können gerne abschließend zusammenfassen.

Herr Kolb (Mirum): Vielen Dank für Ihre Fragen und die Diskussion. Ich möchte noch mal aus unserer Sicht als Hersteller zusammenfassen.

Maralixibat ist das erste und einzige Arzneimittel, welches für die Therapie des cholestatischen Pruritus im Alagille-Syndrom zugelassen ist. Für die Patienten ist der cholestatische Pruritus das vorrangige und schwerwiegende Hauptsymptom, welches mit einer stark eingeschränkten Lebensqualität einhergeht. Genau hier schafft Maralixibat eine deutliche und äußerst langanhaltende klinische Verbesserung, was für die Patienten unmittelbar spürbar ist.

Mirum ist überzeugt, dass Maralixibat daher einen großen Mehrwert bringt und einen hohen Stellenwert für die Patienten und deren Betreuende hat. – Vielen Dank.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Dann beende ich hiermit die Anhörung. Ich danke allen Stellungnehmern für das geduldige Beantworten all unserer Fragen und natürlich auch dem pharmazeutischen Unternehmer für das Beantworten aller Fragen. Wie gesagt, alles, was hier diskutiert worden ist, fließt in die Diskussion zu Ihrer Nutzenbewertung ein.

Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Nachmittag. Auf Wiedersehen!

Schluss der Anhörung: 12:57 Uhr