

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff Maralixibat (D-904)

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 Pruri-

tus 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 Betreuerinschätzung 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, inwie-

weit 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 Krankungsbild 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