

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Maralixibat (Livmarli®)

Mirum Pharmaceuticals International B.V.

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 13.01.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	22
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	23

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1-1: Mittelwert ($\pm$ SE) der Änderung des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe über die Zeit (bis Woche 48) in der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	12
Abbildung 1-2: Mittelwert ($\pm$ SE) der Änderung des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline über die Zeit in der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALGS	Alagille-Syndrom
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANCOVA	Kovarianzanalyse (<i>Analysis of Covariance</i>)
ASK-Nummer	Arzneistoffkatalog-Nummer
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CIC	Betreuer-Eindruck der Änderung (<i>Caregiver Impression of Change</i>)
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
GALA	<i>The Global Alagille Alliance (Study)</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IBAT	Ilealer Gallensäuretransporter (<i>Ileal bile acid transporter</i>)
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases (and Related Health Conditions)</i>
ICONIC	<i>Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study</i>
ItchRO(Obs)	<i>Itch Reported Outcome (Observer)</i>
ItchRO(Pt)	<i>Itch Reported Outcome (Patient)</i>
ITT	<i>Intention to treat</i>
KI	Konfidenzintervall
LOCF	<i>Last Observation Carried Forward</i>
LS-MWD	Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz
MRX	Maralixibat(-Chlorid)
Pbo	Placebo
PedsQL	<i>Pediatric Quality of Life questionnaire</i>
PIC	Patienten-Eindruck der Änderung (<i>Patient Impression of Change</i>)
PZN	Pharmazentralnummer
sBA	Serum-Gallensäure
SD	<i>Standard deviation</i> (Standardabweichung)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SE	<i>Standard error</i> (Standardfehler)
SmPC	<i>Summary of Product Characteristics</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
UE	Unerwünschtes Ereignis
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Hinweis: Zur besseren Lesbarkeit wird im Folgenden auf die geschlechtsspezifische Darstellung verzichtet und das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Mirum Pharmaceuticals International B.V.
Anschrift:	Kingsfordweg 151 1043 GR Amsterdam Netherlands

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Mirum Pharmaceuticals International B.V.
Anschrift:	Kingsfordweg 151 1043 GR Amsterdam Netherlands

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Maralixibat
Handelsname:	Livmarli®
ATC-Code:	A05AX04
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	41965
Pharmazentralnummer (PZN)	18377260
ICD-10-GM-Code	Q44.7 (Sonstige angeborene Fehlbildungen der Leber)
Alpha-ID	I16038 Alagille-Syndrom I118459 Alagille-Syndrom durch JAG1-Gen-Punktmutation I118458 Alagille-Syndrom durch Mikrodeletion 20p12 I118292 Alagille-Syndrom durch Monosomie 20p12 I118497 Alagille-Syndrom durch NOTCH2-Gen-Punktmutation I125746 Alagille-Watson-Syndrom I118496 Alagille-Watson-Syndrom durch JAG1-Gen-Punktmutation I118293 Alagille-Watson-Syndrom durch Monosomie 20p12 I118476 Alagille-Watson-Syndrom durch NOTCH2-Gen-Punktmutation

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Livmarli® wird angewendet zur Behandlung des cholestatischen Pruritus bei Patienten mit Alagille-Syndrom (ALGS) ab dem Alter von 2 Monaten.	09.12.2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Hinweis: Es entsprechen 380 µg/kg Maralixibat freie Base 400 µg/kg Maralixibat-Chlorid.

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten ab 2 Monaten mit cholestatischem Pruritus bei ALGS	Nicht zutreffend
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Maralixibat ist das erste und einzige spezifisch zur Behandlung des cholestatischen Pruritus bei Patienten mit Alagille-Syndrom (ALGS) ab dem Alter von 2 Monaten zugelassene Arzneimittel.

Auf Grund des Orphan Status von Maralixibat ist gemäß § 35 a Abs. 1 Satz 10 SGB V keine zweckmäßige Vergleichstherapie angezeigt. Nachweise gemäß § 35 a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden. Die Darstellung einer ZVT ist gesetzlich nicht erforderlich. Als erste und einzige spezifisch zugelassene Behandlung des cholestatischen Pruritus bei ALGS werden die Ergebnisse einer RCT sowie ergänzend die klinischen Langzeit-Studien von Maralixibat, sowie im Vergleich zum natürlichen Verlauf von Patienten mit ALGS darstellt, die mit nicht spezifisch zugelassenen Substanzen behandelt wurden (GALA-Studie).

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Anwendungsgebiet A (Cholestatischer Pruritus bei Alagille-Syndrom):

Im Rahmen der Nutzenbewertung von Maralixibat (LIVMARLI®) wird untersucht, welches Ausmaß der Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber einer natürlichen Kohorte hat. Die dabei zu untersuchende Patientenpopulation (Zielpopulation) umfasst die Behandlung des cholestatischen Pruritus bei Patienten mit Alagille-Syndrom (ALGS) ab dem Alter von 2 Monaten.

Bewertungsrelevant sind Studien, in denen Maralixibat in der fachinformationskonformen Dosierung und Anwendung verwendet wurde. Die Bewertung erfolgt auf Basis von Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten.

Die Studie ICONIC entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (RCT), in der für die Behandlungswochen 19 bis 22 ein randomisierter Vergleich zu Placebo im Rahmen eines 4-wöchigen Absetzens der Maralixibat-Medikation in der Kontrollgruppe vorliegt. Zudem liegen aus der Studie ICONIC Daten über 48 Wochen in der Nach-Randomisierungsphase und darüber hinaus aus der Langzeiterweiterung vor. Ergänzend wird der auch im Zulassungsdossier beschriebene historische Langzeit-Vergleich unter Verwendung der GALA-Studie, der größten internationalen klinischen Multicenter-Datenbank zu ALGS, dargestellt.

Im Folgenden werden Ergebnisse aus der Zulassungsstudie und dem Langzeit-Vergleich mit historischen Kontrollen zu patientenrelevanten Endpunkten dargestellt und beschrieben.

Mortalität

In der klinischen Studie ICONIC traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

In der ITT-Population der klinischen Studie ICONIC zeigten alle Patienten in der initialen Phase mit Maralixibat-Behandlung eine deutliche Verbesserung im Endpunkt **Pruritus**. Während der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 bis 22) blieb diese deutliche Verbesserung für weiterhin mit Maralixibat-behandelte Patienten stabil, wohingegen in der Kontrollgruppe die Patienten mit Placebo-Behandlung eine statistisch signifikante Erhöhung (Verschlechterung) des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert berichteten. Im Vergleich zum Wert zu Woche 18, zeigte sich zu Woche 22 in der Placebo-Gruppe eine Erhöhung um 1,712 Punkte (LOCF; $p < 0,0001$), in der MRX-Gruppe betrug die Veränderung lediglich 0,274 Punkte (LOCF; $p = 0,2233$) in der validierten, von 0 bis 4 reichenden Schweregradskala. Die weiteren Analysen zu dem Endpunkt Pruritus bestätigen den Vorteil von Maralixibat gegenüber Placebo in der Absetzungsphase.

Besonders deutlich wird dieser Effekt in der graphischen Darstellung der Verläufe des ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores, wie in Abbildung 1-1 ersichtlich. Vor und nach der randomisierten Phase zeigten alle Patienten einen deutlichen Effekt durch Maralixibat, während der Absetzungsphase zeigt sich die große, signifikante Verschlechterung des Scores zur Messung des Pruritus im Vergleich zu den weiter mit Maralixibat behandelten Patienten.

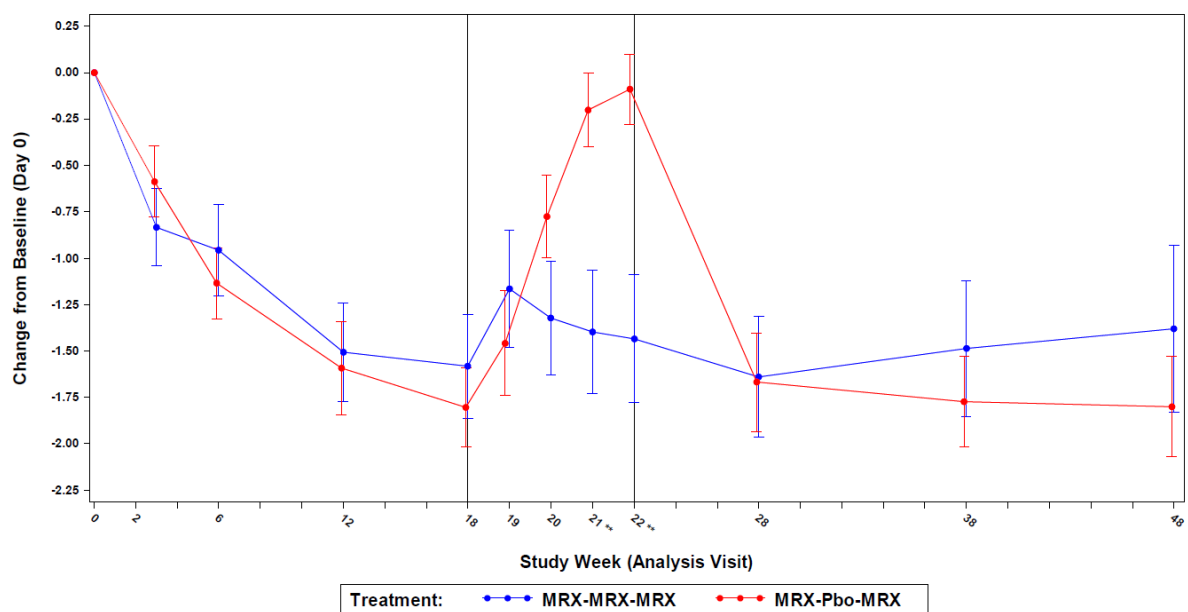


Abbildung 1-1: Mittelwert ($\pm$ SE) der Änderung des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe über die Zeit (bis Woche 48) in der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.

Vertikale Linien markieren die randomisierte Absetzungsphase (Woche 19 – 22). ** neben der Visite bedeuten $p < 0,05$ in der ANCOVA.

ItchRO = Itch Reported Outcome; ITT = Intention-to-treat; MRX = Maralixibat-Chlorid; Obs = Observer; Pbo = Placebo; SE = Standardfehler. Quelle: ICONIC Studienbericht Figure 5-3.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In Abbildung 1-2 zeigt sich die langanhaltende, stabile Wirksamkeit des deutlich und signifikant reduzierten Pruritus durch die Behandlung mit Maralixibat über einen Beobachtungszeitraum von insgesamt 240 Wochen. Bereits in Woche 3 bestand in unter Therapie eine signifikante Reduktion um -0,722 Punkte, die zu Woche 18 eine Reduktion von -1,685 Punkte (LOCF; $p < 0,001$) erreichte. Zu Woche 48 lag die Verbesserung des Pruritus bei -1,579 Punkten (LOCF; $p < 0,001$), die in der Langzeiterweiterung sich fortsetzte:

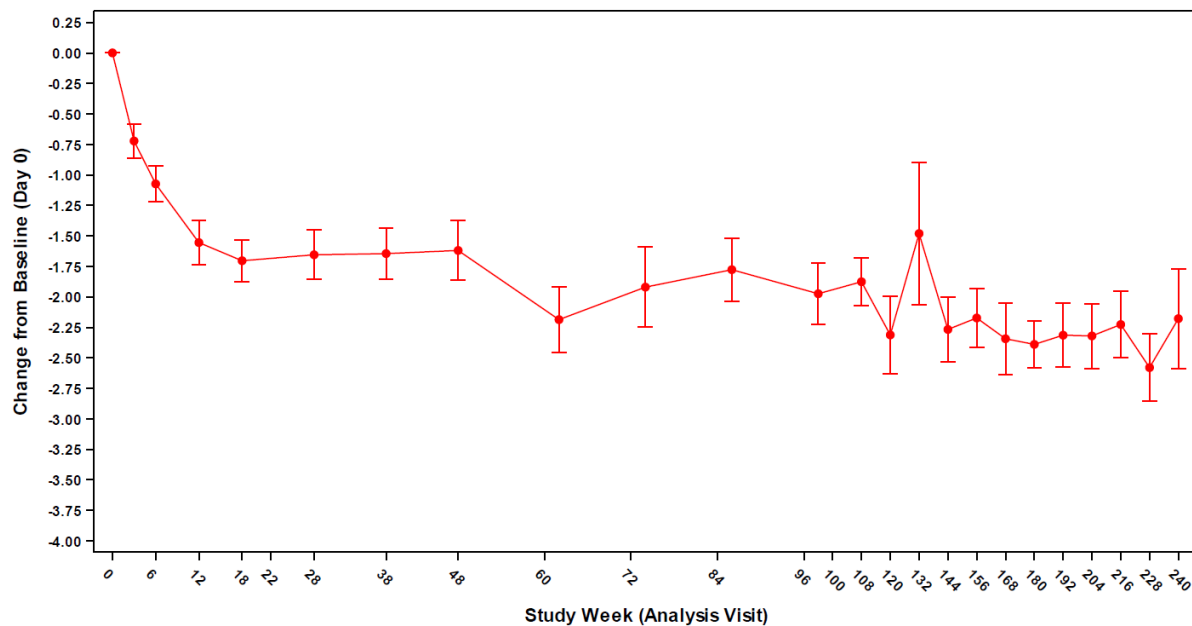


Abbildung 1-2: Mittelwert ($\pm$ SE) der Änderung des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline über die Zeit in der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.

Werte der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 – 22) und nach Woche 240 ($n < 5$) sind nicht dargestellt. ItchRO = Itch Reported Outcome; ITT = Intention-to-treat; Obs = Observer; SE = Standardfehler. Quelle: ICONIC Studienbericht Figure 5-3.

In der mITT-Population der klinischen Studie ICONIC, die alle eingeschlossenen Patienten umfasst, welche die eine Maralixibat-Behandlung bis Woche 18 erhielten und zu Woche 12 oder Woche 18 eine Veränderung der **sBA-Konzentration** gegenüber Baseline $\geq 50\%$ erreichten (sBA-Responder), zeigte sich in der randomisierten Phase zwischen der MRX-Gruppe und der Placebo-Gruppe ein statistisch signifikanter Unterschied in der Veränderung der sBA-Konzentration zu Woche 22 gegenüber Woche 18 zugunsten von MRX: In der MRX-Gruppe wurde eine mittlere Verringerung (Verbesserung) der sBA-Konzentration um $-21,73 \mu\text{mol/l}$ erreicht, in der Placebo-Gruppe stieg die sBA-Konzentration hingegen im Mittel um $95,55 \mu\text{mol/l}$. Die LS-MWD beträgt $-117,28 \mu\text{mol/l}$ (95%-KI: $[-232,38; -2,18]$; $p = 0,0464$). Der Baseline-Wert der Gesamtpopulation betrug im Mittel $283,43$ (SD $210,569$) $\mu\text{mol/l}$ und reduzierte sich über 18 Wochen um $-85,63$ (LOCF; $p = 0,0004$) und nach 48 Wochen um $-96,44$ (LOCF; $p = 0,0058$) gegenüber Baseline. In der Langzeiterweiterung zeigte sich weiterhin eine Verringerung der sBA gegenüber Baseline in der Gesamtpopulation,

die zu allen untersuchten Zeitpunkten bis einschließlich Woche 228 mit Ausnahme der Woche 108 statistisch signifikant war.

In der Gesamtpopulation erreichten alle Patienten der Studie zu Woche 48 gegenüber Baseline im Endpunkt **Xanthome** eine statistisch signifikante Verringerung des klinischen Xanthom-Schweregrad-Scores (0 bis 4 Punkte nach Anzahl und Funktionseinschränkung, wobei 0 keine Xanthome bedeutet), obwohl weniger als die Hälfte der Patienten (45,2 %) bei Baseline einen Xanthom-Skala-Score > 0 hatten. In der gesamten ITT-Population der klinischen Studie ICONIC wurde in der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis Woche 48) in beiden Behandlungsgruppen die Behandlung mit MRX fortgesetzt. Die Verringerung gegenüber Baseline betrug zu Woche 48 insgesamt -0,4 Punkte (LOCF; $p = 0,0095$). Auch in der Langzeiterweiterung ergab sich in der Gesamtpopulation zu den Wochen 72, 84, 96, 100 (LOCF), 156, 192, 204 und 216 eine statistisch signifikante Verringerung des klinischen Xanthom-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline: So war zu Woche 100 der klinische Xanthom-Schweregrad-Score in der Gesamtpopulation wie schon zu Woche 48 stabil und konsistent um -0,4 Punkte (LOCF; $p = 0,0135$) gegenüber Baseline verringert.

In der gesamten ITT-Population der klinischen Studie ICONIC zeigte sich für den Endpunkt **körperliche Entwicklung (Größe als standardisierter z-Score)** eine Verbesserung im Therapieverlauf und statistisch signifikante Erhöhung des Größe-z-Scores der Kinder gegenüber Baseline in den Wochen 28 und 38, unter Verwendung der LOCF-Methode auch zu Woche 48: die Verbesserung gegenüber Baseline betrug insgesamt 0,192 Punkte im z-Score (LOCF; $p = 0,0470$). 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. In der weiteren Langzeitbeobachtung ergab sich in der Gesamtpopulation durchgängig numerische, teils statistisch signifikante Verbesserungen des Größe-z-Scores zu den untersuchten Zeitpunkten bis einschließlich Woche 228 im Vergleich zu Baseline. Zu Woche 100 war bereits der z-Score der Größenentwicklung in der Gesamtpopulation um 0,251 Punkte (LOCF; $p = 0,0216$) gegenüber Baseline verbessert.

Für den Endpunkt **Patienten-Eindruck der Änderung** lagen in der klinischen Studie ICONIC nur Daten für einen kleinen Teil der eingeschlossenen Patienten vor ($n \leq 8$). Während der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 – 22; ohne LOCF) betrug der mittlere PIC-Score zu Woche 22 in der MRX-Gruppe 2,0 (SD = 1,00) und in der Placebo-Gruppe 2,8 (SD = 2,49). In der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis Woche 48), in der in beiden Behandlungsgruppen die Behandlung mit MRX fortgesetzt wurde, belief sich der mittlere PIC-Score in der Gesamtpopulation auf 2,4 (LOCF; SD = 2,00). In der Langzeiterweiterung betrug der mittlere PIC-Score zu Woche 100 insgesamt 2,3 (LOCF; SD = 2,05).

In der ITT-Population der klinischen Studie ICONIC wurde für den Endpunkt **Betreuer-Eindruck der Veränderung** während der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 bis 22; $n = 29$) zu Woche 22 in der Placebo-Gruppe eine statistisch signifikante Erhöhung (Verschlechterung) des CIC-Scores beobachtet, während in der MRX-Gruppe zu diesem Zeitpunkt keine statistisch signifikante Veränderung gegenüber Woche 18 auftrat. Zu Woche

22 ergab sich in der Placebo-Gruppe eine Erhöhung gegenüber Woche 18 um 1,3 Punkte ($p = 0,0481$), in der MRX-Gruppe betrug die Veränderung 0,0 Punkte ($p = 1,000$).

Für den historischen Langzeit-Vergleich zur GALA-Studie lagen als ergänzende Evidenz Ergebnisse zu den Endpunkten "Ereignisfreies Überleben" und "Lebertransplantationsfreies Überleben" vor und wurden gegen alle in den Studien mit Maralixibat behandelten Patienten verglichen.

Die **Zeit des ereignisfreien Überlebens** mit den Ereignissen Lebertransplantation, chirurgische Gallenableitung, Leberdekomensation und Tod jeglicher Ursache zeigte für die Maralixibat-Kohorte ein statistisch signifikantes, adjustiertes Hazard Ratio von 0,30 (95% KI [0,19; 0,49], $p < 0,0001$) zugunsten Maralixibat. Die Sensitivitätsanalyse mittels nichtadjustiertem Cox Modell bestätigt den deutlichen, statistisch signifikanten Vorteil in der Maralixibat-Kohorte gegenüber der Standardbehandlung (GALA Kontrollgruppe). Die weiteren ergänzenden Analysen und die Sensitivitätsanalysen zeigen die Robustheit der Ergebnisse und bestätigen den großen, deutlichen Effekt zugunsten von Maralixibat.

Die **Zeit des lebertransplantationsfreien Überlebens** mit den Ereignissen Lebertransplantation und Tod jeglicher Ursache zeigte ein statistisch signifikantes, adjustiertes Hazard Ratio von 0,33 (95% KI [0,20; 0,56], $p < 0,0001$) zugunsten Maralixibat. In GALA erhielten 126 von 469 Patienten (30 %) eine Lebertransplantation, Grund war mit 51 % (64 von 126 Patienten mit Transplantation) Pruritus. In der Maralixibat-Kohorte wurde in 12 von 84 Patienten (14 %) eine Lebertransplantation durchgeführt. Auch hier wurde in 50 % der Patienten (6 von 12 mit Lebertransplantation) Pruritus als Grund für die Lebertransplantation angegeben. Das unterstreicht die Bedeutung des Pruritus für die Krankheitslast der Patienten und den deutlichen Vorteil der Patienten unter Maralixibat-Behandlung, bei denen die Pruritus-Last deutlich und signifikant gesenkt werden konnte.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der gesamten ITT-Population der klinischen Studie ICONIC wurde für den Endpunkt **Pediatric Quality of Life Inventory** bereits während der Open-Label-Phase (Woche 1 bis 18) zu Woche 18 eine statistisch signifikante Erhöhung (Verbesserung) des Gesamtscores des Pediatric Quality of Life Inventory gegenüber Baseline beobachtet: Die Verbesserung betrug in der Gesamtpopulation 10,36 Punkte (LOCF; $p = 0,0017$). In der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis Woche 48) wurde in beiden Behandlungsgruppen die Behandlung mit MRX fortgesetzt. Für den Pediatric Quality of Life Inventory wurde während der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 bis 22) in Woche 22 weder in der MRX-Gruppe, noch der Placebo-Gruppe eine statistisch signifikante Veränderung des Gesamtscores gegenüber Woche 18 beobachtet: Zu Woche 22 betrug die Veränderung des Gesamtscores gegenüber Woche 18 -7,56 Punkte ($p = 0,0918$) in der MRX-Gruppe und -8,37 Punkte

($p = 0,0573$) in der Placebo-Gruppe. In der Gesamtpopulation zeigte sich zu Woche 48 erneut eine signifikante Verbesserung des Gesamtscores: Zu Woche 48 betrug die Erhöhung gegenüber Baseline insgesamt 8,40 Punkte (LOCF; $p = 0,0196$). In der Langzeiterweiterung erreichte die Erhöhung des Gesamtscores gegenüber Baseline in der Gesamtpopulation zu den Wochen 60, 72, 84, 96, 108 und 228 statistische Signifikanz. Zu Woche 100 betrug die Veränderung des Gesamtscores gegenüber Baseline in der Gesamtpopulation 5,31 Punkte (LOCF; $p = 0,0633$).

In der gesamten ITT-Population der klinischen Studie ICONIC wurde bereits während der Open-Label-Phase (Woche 1 bis 18) zu Woche 18 eine statistisch signifikante Verbesserung des Scores der **multidimensionalen Fatigue-Skala des Pediatric Quality of Life Inventory** gegenüber Baseline beobachtet: Die Erhöhung des Scores betrug in der Gesamtpopulation 20,39 Punkte (LOCF; $p = 0,0013$). Während der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 bis 22) wurde in Woche 22 in der MRX-Gruppe keine statistisch signifikante Veränderung des Scores gegenüber Woche 18 beobachtet, während sich in der Placebo-Gruppe eine numerische, nicht statistisch signifikante Verschlechterung zeigte: Zu Woche 22 betrug die Veränderung des Scores gegenüber Woche 18 –3,55 Punkte ($p = 0,5663$) in der MRX-Gruppe und –16,55 Punkte ($p = 0,0888$) in der Placebo-Gruppe. In der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis Woche 48) wurde in beiden Behandlungsgruppen die Behandlung mit MRX fortgesetzt. In der Gesamtpopulation zeigte sich zu Woche 48 erneut eine signifikante Erhöhung (Verbesserung) des Scores: Zu Woche 48 betrug die Erhöhung gegenüber Baseline insgesamt 20,20 Punkte (LOCF; $p = 0,0008$). In der Langzeiterweiterung erreichte die Erhöhung des Scores der multidimensionalen Fatigue-Skala gegenüber Baseline in der Gesamtpopulation zu allen untersuchten Zeitpunkten bis einschließlich Woche 228 statistische Signifikanz: Zu Woche 100 betrug die die Erhöhung des Scores gegenüber Baseline in der Gesamtpopulation 9,84 Punkte (LOCF; $p = 0,0123$).

Verträglichkeit/Unerwünschte Ereignisse

In der Sicherheitspopulation der klinischen Studie ICONIC ereigneten sich während der randomisierten Absetzungsphase UE bei 53,8 % der Patienten der MRX-Gruppe und bei 75 % der Patienten der Placebo-Gruppe. Schwere UE traten bei einem Patienten (6,3 %) der Placebo-Gruppe auf, jedoch nicht in der MRX-Gruppe. Schwerwiegende UE ereigneten sich bei 7,7 % der Patienten der MRX-Gruppe und bei 6,3 % der Patienten der Placebo-Gruppe. In keiner der beiden Behandlungsgruppen führten UE zum Behandlungsabbruch. In der Nach-Randomisierungs-Phase bis Woche 48 erhielten alle Patienten erneut MRX, bei 86,2 % der Patienten traten UE auf. 10,3 % der Patienten erlitten schwere UE und 17,2 % der Patienten schwerwiegende UE. Zwei Patienten (6,9 %) brachen die Behandlung aufgrund von UE ab. Während der Langzeiterweiterung, in der ebenfalls alle Patienten mit MRX behandelt wurden, erlitten alle Patienten (100 %) UE. Bei 17,4 % der Patienten traten schwere UE.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Schwerwiegende UE ereigneten sich bei 8,7 % der Patienten. Bei nur zwei Patienten (8,7 %) führten UE zum Behandlungsabbruch.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten ab 2 Monaten mit cholestatischem Pruritus bei ALGS	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Mittels geeigneter, patientenrelevanter Endpunkte, die im Rahmen der zulassungsrelevanten RCT ICONIC und ergänzend im Rahmen eines historischen Langzeit-Vergleichs einer Maralixibat Kohorte und der GALA Kontrollgruppe betrachtet werden, wird der Zusatznutzen hinsichtlich patientenrelevanter therapeutischer Endpunkte (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von Nebenwirkungen) untersucht.

Für den Endpunkt **Gesamtüberleben** wurden in der RCT ICONIC keine Todesfälle berichtet.

Beim Endpunkt **Morbidität** zeigen sich in der RCT ICONIC statistisch signifikante Vorteile von Maralixibat gegenüber Placebo. Hervorzuheben ist hierbei insbesondere der Behandlungseffekt auf den Pruritus, zum einen im randomisierten Vergleich zu Placebo, aber auch in der Langzeitbeobachtung mit stabilen Scores bis zum Ende der Beobachtung zu Woche 240 (also nach über 4 1/2 Jahren). Diese werden durch den ergänzenden historischen Langzeit-

Vergleich und die dort gezeigten statistisch signifikanten Vorteile zu Gunsten von Maralixibat gegenüber der GALA Kontrollgruppe in den Endpunkten "Ereignisfreies Überleben" und "Transplantationsfreies Überleben" gestützt: Die Indikation für eine Lebertransplantation folgt häufig aus dem schweren cholestatischen Pruritus, selbst wenn noch keine Lebererkrankung im Endstadium vorliegt. Die neben Pruritus besonders häufig zur Transplantationsentscheidung beitragenden Xanthome und Wachstumsverlauf, für die auch Vorteile mit Maralixibat gegenüber Placebo gezeigt wurden, unterstützen dies.

In der klinischen Studie ICONIC zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Maralixibat gegenüber Placebo in den Endpunkten zur **Lebensqualität**. Zudem zeigt sich ein erwartbares **Sicherheitsprofil** für Maralixibat in allen Phasen der klinischen Studie ICONIC.

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 auf Basis der RCT ICONIC im Vergleich zu Placebo und mit langjähriger Nachbeobachtungszeit, der in seiner Ausprägung nicht quantifizierbar ist.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Anwendungsgebiet A (Cholestatischer Pruritus bei Alagille-Syndrom):

Gemäß Fachinformation wird Maralixibat angewendet „zur Behandlung des cholestatischen Pruritus bei Patienten mit Alagille-Syndrom (ALGS) ab dem Alter von 2 Monaten.“

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Alagille-Syndrom eine schwerwiegende, invalidisierende und die Lebensqualität mindernde, erblich bedingte Erkrankung mit erhöhter Mortalität. 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. Er manifestiert sich meist noch vor dem 3. Lebensjahr, führt zu Hautschäden und beeinträchtigt die kognitive Entwicklung, den Schlaf und die Tagesaktivität von Patienten mit ALGS. Der empfundene Juckreiz ist eines der am häufigsten von Patienten und Bezugspersonen berichteten Symptome. Bis heute bestehen keine zugelassenen medizinischen Interventionen, die Wirksamkeit und Verträglichkeit nachgewiesen haben.

Therapeutische Ansätze berücksichtigen die Ernährung zur Vermeidung von Mangelzuständen. Therapeutische Ansätze mit dem Ziel der Beeinflussung des cholestatischen Pruritus, der das besonders belastende Haupt-Symptom bei ALGS ist und derzeit häufig sogar zur Transplantation führt, sind unspezifisch und oft nur wenig effektiv. Die EMA betonte im Rahmen des Orphan-Zulassungsverfahrens von Maralixibat, dass keine zugelassenen befriedigenden Therapieoptionen existieren.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 keine Lebererkrankung im Endstadium vorliegt. In der internationalen Gala-Studie zeigte sich, dass mit 10 Lebensjahren noch 54 % und bis zum Erwachsenenalter nur 40 % der Patienten mit ALGS mit ihrer eigenen Leber überlebten.

Der therapeutische Bedarf bei Alagille-Syndrom wird durch Maralixibat als erste und einzige spezifisch zugelassene Therapieoption gedeckt: Es wirkt spezifisch auf die krankheitsbedingte Akkumulation toxischer Gallensäuren durch fäkale Gallensäuren-Exkretion und Senkung der Serum-Gallensäure-Spiegel. Dadurch werden die klinischen Auswirkungen der Cholestase verbessert. Dies betrifft insbesondere den morbiditätsbestimmenden cholestatischen Pruritus und die dadurch beeinträchtigte Lebensqualität.

Diese klinischen Auswirkungen der Cholestase - Juckreiz, Xanthome, Wachstum und Lebensqualität - sind wichtige Indikationen für eine Transplantation: Die Wirkung von Maralixibat auf diese wichtigen Indikationen für eine Transplantation verbessert nachweislich das transplantationsfreie Überleben der betroffenen Kinder.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten ab 2 Monaten mit cholestatischem Pruritus bei ALGS	258 Patienten (139 – 377)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

[alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten ab 2 Monaten mit cholestatischem Pruritus bei ALGS	Behandlung des cholestatischen Pruritus bei Patienten mit Alagille-Syndrom (ALGS) ab dem Alter von 2 Monaten	Nicht quantifizierbar	258 Patienten (139 – 377)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten ab 2 Monaten mit cholestatischem Pruritus bei ALGS	148.902,26 € bis maximal 1.489.022,61 € *
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. * 1.040,25 mg (3,65 Flaschen) bei einem Körpergewicht von 7,6 kg (Kinder unter 1 Jahre). 10.402,5 mg jährlich (36,5 Flaschen) bei 28,5 mg täglich bei 70 kg oder mehr Körpergewicht, hier für 77,0 kg Körpergewicht. In der Studienpopulation lag das Körpergewicht zu Studienbeginn bei einem mittleren z-Wert von -1,7 (siehe Modul 4A), was etwa dem 4,7 %-Perzentilwert des Gewichts entspricht.		

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten ab 2 Monaten mit cholestatischem Pruritus bei ALGS	Nicht zutreffend ^b		

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Auf Grund des Orphan Status von Maralixibat ist gemäß § 35 a Abs. 1 Satz 10 SGB V keine zweckmäßige Vergleichstherapie angezeigt.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Nachfolgend finden sich relevante Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung aus der Fachinformation bzw. SmPC für Maralixibat. Es besteht nur ein zugelassenes Anwendungsgebiet.

Die Behandlung mit Livmarli ist unter Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung in der Therapie cholestatischer Lebererkrankungen einzuleiten.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Maralixibat wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz (TNI), die eine Hämodialyse benötigen, nicht untersucht. Aufgrund der minimalen Plasmakonzentrationen und der vernachlässigbaren renalen Exkretion ist bei diesen Patienten jedoch keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion

Maralixibat wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht ausreichend untersucht. Aufgrund der minimalen Resorption ist jedoch bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit terminaler Leberinsuffizienz oder Übergang zur Dekompensation ist allerdings eine engmaschige Überwachung empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Livmarli bei Kindern unter 2 Monaten ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Maralixibat wirkt durch die Hemmung des ilealen Gallensäuretransporters (IBAT, Ileal Bile Acid Transporter) und die Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs der Gallensäuren. Daher können Erkrankungen, Arzneimittel oder chirurgische Eingriffe, die entweder die gastrointestinale Motilität oder die enterohepatische Zirkulation von Gallensäuren beeinträchtigen, die Wirksamkeit von Maralixibat beeinflussen.

Diarrhoe tritt bei Einnahme von Maralixibat als sehr häufige Nebenwirkung auf. Diarrhoe kann zu Dehydratation führen. Die Patienten sind regelmäßig zu überwachen, damit während der Diarrhoe-Episoden eine angemessene Hydrierung sichergestellt werden kann.

Patienten mit chronischer Diarrhoe, die eine intravenöse Flüssigkeits- oder Ernährungsintervention benötigen, wurden in klinischen Studien nicht untersucht.

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.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Anbruch

Nach Anbruch der Flasche darf das Arzneimittel nicht über 30 °C gelagert werden und ist innerhalb von 100 Tagen zu verwenden. Danach ist die Flasche mit Inhalt zu entsorgen, auch wenn sie noch nicht leer ist.