

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Maralixibat (Livmarli®)

Mirum Pharmaceuticals International B.V.

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	9
2.4 Referenzliste für Modul 2	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Unterbrechung des enterohepatischen Gallensäure-Kreislaufs durch Maralixibat	7
--	---

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALGS	Alagille-Syndrom
ASBT	apikaler natriumabhängiger Gallensäuretransporter (<i>apical sodium dependent bile acid transporter</i>)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Da	Dalton [Atommasseneinheit]
<i>fBA</i>	<i>fecal bile acid</i>
IBAT	Ilealer Gallensäuretransporter (<i>Ileal bile acid transporter</i>)
<i>IC50</i>	mittlere inhibitorische Konzentration
PZN	Pharmazentralnummer
nM	Nanomolar
<i>sBA</i>	<i>serum bile acid</i>
<i>SmPC</i>	<i>Summary of Product Characteristics</i>

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

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Maralixibat
Handelsname:	Livmarli®
ATC-Code:	A05AX04

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
18377260	EU/1/22/1704/001	9.5 mg/mL Lösung zum Einnehmen	30 mL

Es entsprechen 380 µg/kg Maralixibat freie Base [1] 400 µg/kg Maralixibat-Chlorid.

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Maralixibat (Livmarli®) ist ein oral verabreichter, niedermolekularer Hemmstoff des ilealen Gallensäuretransporters (IBAT bzw. ASBT), der von Mirum Pharmaceuticals zur Behandlung seltener cholestatischer Lebererkrankungen einschließlich des Alagille-Syndroms (ALGS) entwickelt wurde. Maralixibat erhielt seine erste Zulassung am 29. September 2021 in den USA zur Behandlung von cholestatischem Pruritus bei Patienten mit ALGS ab einem Jahr. In Europa ist Maralixibat zugelassen „zur Behandlung des cholestatischen Pruritus bei Patienten mit Alagille-Syndrom (ALGS) ab dem Alter von 2 Monaten.“[1]

Bei dem seltenen genetisch bedingten Alagille-Syndrom beeinträchtigt eine Störung der Notch-Signalübertragung aufgrund von JAGGED1- oder NOTCH2-Mutationen die Entwicklung der intrahepatischen Gallengänge, was zu einem Mangel an Gallengängen und Cholestase führt.[2] Bei der Erkrankung sind die Gallengänge abnorm eng, missgebildet und in ihrer Anzahl reduziert, was zu einer Retention toxischer Gallensäuren in der Leber und erhöhten Serumgallensäuren (sBA) führt – dies ist mit Juckreiz, dem belastendsten Symptom bei ALGS, verbunden.[3]

Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels

Der apikale natriumabhängige Gallensäuretransporter (*apical sodium dependent bile acid transporter*, ASBT) bzw. Ileale Gallensäuretransporter (*Ileal bile acid transporter*, IBAT) ist ein auf der luminalen Oberfläche der ilealen Enterocyten liegender transmembraner Proteintransporter. Er kommt in den letzten 25 % des Dünndarms vor und vermittelt die Aufnahme der konjugierten Gallensäure über die Bürstengrenzmembran des Enterozyten. Wie in zellbasierten Assays nachgewiesen werden konnte, ist Maralixibat ein potenter, reversibler, hoch selektiver ASBT/IBAT-Inhibitor (IC₅₀=0,3 nM).[4] Die Hemmung der IBAT führt zu

einer erhöhten Ausscheidung von Gallensäuren mit dem Stuhl, wodurch die systemischen Gallensäurespiegel gesenkt und die durch Gallensäuren verursachten Leberschäden und die damit verbundenen Komplikationen möglicherweise verringert werden können.

Maralixibat wird wegen seines großen Molekulargewichts (710 Da) und der Anwesenheit eines positiv geladenen quartären Stickstoffatoms minimal absorbiert, wodurch die lokale Exposition des Moleküls auf sein Ziel maximiert und die unerwünschte systemische Exposition minimiert wird. Die Maralixibat-vermittelte Blockierung der intestinale Wiederaufnahme der Gallensäure durch ASBT/IBAT unterbricht den enterohepatischen Kreislauf, fäkale Gallensäuren-Exkretion gesteigert und die Serum-Gallensäure-Spiegel gesenkt werden (Abbildung 1). Dadurch werden die klinischen Auswirkungen der Cholestase, insbesondere der bestimmende cholestatische Pruritus, verbessert.[4]

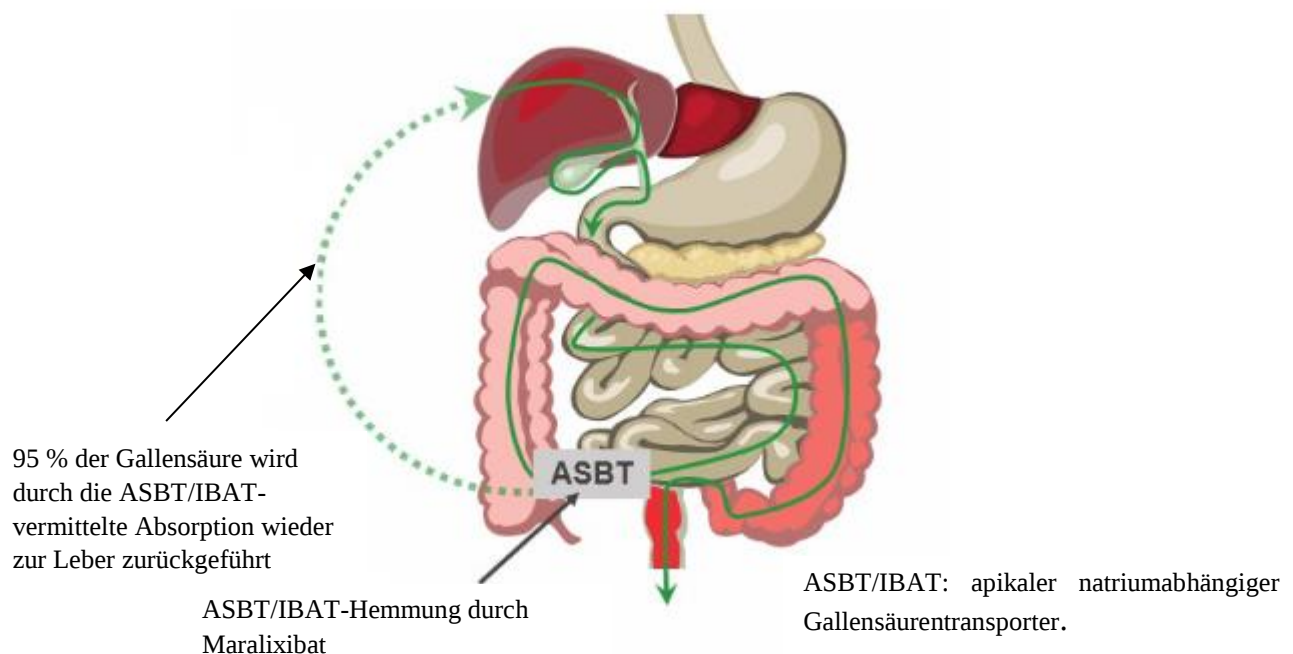


Abbildung 1: Unterbrechung des enterohepatischen Gallensäure-Kreislaufs durch Maralixibat
Quelle: [4]

Pharmakodynamik

Bei cholestatischen Lebererkrankungen wirkt Maralixibat durch Hemmung der ASBT/IBAT, was zu einer verringerten Rückresorption von Gallensäuren (vor allem der Salzformen) aus dem terminalen Ileum führt. In klinischen Studien bei Patienten mit cholestatischen Lebererkrankungen wurde während der Behandlung mit Maralixibat eine Verringerung der Serumgallensäurespiegel (sBA) gegenüber dem Ausgangswert beobachtet.[5]

Pharmakokinetik

Maralixibat wird nur geringfügig resorbiert, und die pharmakokinetischen Parameter können bei Dosen von weniger als 20 mg nicht zuverlässig berechnet werden. Bei pädiatrischen Patienten mit ALGS, die mit Maralixibat behandelt wurden, lagen die Plasmakonzentrationen in den meisten Proben unter der Bestimmungsgrenze (0,25 ng/ml). Die Maralixibat-Exposition war nach einmaliger oraler Verabreichung von 30 mg, 45 mg und 100 mg Maralixibat unter Nüchternbedingungen ungefähr dosisproportional. In vitro zeigt Maralixibat eine hohe Bindung (91 %) an menschliche Plasmaproteine.

Maralixibat wird nur minimal verstoffwechselt und scheint ein geringes Potenzial für klinisch relevante Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln zu haben. Nach einer oralen Einzeldosis von Maralixibat 30 mg bei gesunden erwachsenen Probanden hatte Maralixibat eine mittlere Plasmahalbwertszeit von 1,6 Stunden. Der überwiegende Teil der Ausscheidung von Maralixibat erfolgt über die Fäkalien, mit 94 % der fäkalen Ausscheidung als unverändertes Maralixibat.[4, 6]

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	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.	ja	09.12.2022	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der Fachinformation bzw. SmPC von Livmarli® entnommen.[1]

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Abschnitt 2.1

Die allgemeinen Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel wurden der SmPC bzw. Fachinformation von Livmarli® entnommen.[1]

Die Beschreibungen zum Wirkmechanismus von Livmarli® entstammen überwiegend den bei der Europäischen Zulassungsbehörde eingereichten Daten sowie einschlägigen Publikationen aus Fachzeitschriften, die im europäischen und amerikanischen Zulassungsprozess eingebracht wurden. Ergänzt wurden diese Quellen durch eine unstrukturierte Handsuche in Medline (PubMed).

Abschnitt 2.2

Die Angaben zu den zugelassenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, entstammen der SmPC bzw. Fachinformation von Livmarli®.[1]

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Mirum Pharmaceuticals. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/Fachinformation Livmarli [online]. 12.2022. [Aufgerufen am 15.12.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/livmarli-epar-product-information_de.pdf.
2. Kamath BM, Bason L, Piccoli DA, Krantz ID, Spinner NB. Consequences of JAG1 mutations. J Med Genet. 2003 Dec;40(12):891-5.
3. Kamath BM, Baker A, Houwen R, Todorova L, Kerkar N. Systematic Review: The Epidemiology, Natural History, and Burden of Alagille Syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 Aug;67(2):148-56.Epub 2018/03/16.
4. Mirum Pharmaceuticals. Maralixibat Chloride CTD 2.5 Clinical overview. 2021.
5. Gonzales E, Hardikar W, Stormon M, Baker A, Hierro L, Gliwicz D, et al. Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study. Lancet. 2021 Oct 30;398(10311):1581-92.Epub 2021/11/11.
6. Mirum Pharmaceuticals. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION - LIVMARLI® (maralixibat) oral solution [online]. 9.2021. [Aufgerufen am 08.12.2022]. URL: <https://files.mirumpharma.com/livmarli/livmarli-prescribinginformation.pdf>.