

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Maralixibat (Livmarli®)

Mirum Pharmaceuticals International B.V.

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	10
Abkürzungsverzeichnis.....	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik.....	30
4.2.1 Fragestellung.....	30
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	32
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	33
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	34
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	34
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	35
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	37
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	39
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	39
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	40
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	40
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	41
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	53
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	55
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	55
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	56
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	62
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	62
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	66
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	68
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	69
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	71
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	95
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	96
4.3.1.3.1 Endpunktdarstellung – RCT.....	97

4.3.1.3.1.1.1	Endpunkt Mortalität: Gesamtüberleben – RCT	101
4.3.1.3.1.1.2	Endpunkt Morbidität: Pruritus (ITT-Analyseset) – RCT	103
4.3.1.3.1.1.3	Endpunkt Morbidität: Xanthom (ITT-Analyseset) – RCT	156
4.3.1.3.1.1.4	Endpunkt Morbidität: Körperliche Entwicklung (ITT-Analyseset) – RCT	160
4.3.1.3.1.1.5	Endpunkt Morbidität: Eindruck der Änderung (ITT-Analyseset) – RCT	170
4.3.1.3.1.1.6	Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	179
4.3.1.3.1.1.7	Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – RCT	193
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	216
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	218
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	220
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	220
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	220
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	220
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	221
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	221
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	224
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ..	224
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	224
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	224
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	224
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	225
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	226
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	227
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	227
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	227
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	227
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	228
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	228
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	240
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	241
4.3.2.3.3.1	Endpunkte – weitere Untersuchungen	241
4.3.2.3.3.1.1	Endpunkt Morbidität: Ereignisfreies Überleben (ITT-Analyseset) – weitere Untersuchungen	241
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	252
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	252
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	253
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	253
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	255
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	262
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	262

4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	262
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	262
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	263
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	263
4.6	Referenzliste.....	265
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		270
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		274
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		277
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		278
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		282
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		310

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen	17
Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen	32
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen: Erkrankungsvorgeschichte und Krankheitscharakteristika zu Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen: Juckreiz-Bewertungen und Xanthom-Skala – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen: Laboruntersuchungen zu Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen: Exposition gegenüber der Studienmedikation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-15: In der klinischen Studie ICONIC herangezogene ALGS-Diagnosekriterien	89
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-18: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“	101
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-20: Ergebnisse für „Mortalität: Gesamtüberleben“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	102

Tabelle 4-21: Operationalisierung von „Pruritus (ITT-Analyseset)“	103
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Pruritus in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-23: Ergebnisse für „Morbidity: Pruritus – Veränderung des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Woche 18“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-24: Ergebnisse für „Morbidity: Pruritus – Veränderung des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Woche 18 – ANCOVA“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-25: Ergebnisse für „Morbidity: Pruritus – Veränderung des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline“ aus der klinischen Studie ICONIC.....	109
Tabelle 4-26: Ergebnisse für „Morbidity: Pruritus – Veränderung des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Woche 18 – ANCOVA“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Itch-Responder.....	114
Tabelle 4-27: Ergebnisse für „Morbidity: Pruritus – Veränderung des wöchentlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Woche 18“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	115
Tabelle 4-28: Ergebnisse für „Morbidity: Pruritus – Veränderung des wöchentlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Woche 18 – ANCOVA“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	116
Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Morbidity: Pruritus – Veränderung des wöchentlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline“ aus der klinischen Studie ICONIC.	117
Tabelle 4-30: Ergebnisse für „Morbidity: Pruritus – Veränderung mehrerer Variablen des ItchRO(Obs) gegenüber Woche 18 – ANCOVA“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	121
Tabelle 4-31: Ergebnisse für „Morbidity: Pruritus – ItchRO(Obs)-Responder aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Morbidity: Pruritus – Veränderung des wöchentlichen ItchRO(Pt)-Schweregrad-Scores gegenüber Woche 18“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	124
Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Morbidity: Pruritus – Veränderung des wöchentlichen ItchRO(Pt)-Schweregrad-Scores gegenüber Woche 18 – ANCOVA“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	125
Tabelle 4-34: Ergebnisse für „Morbidity: Pruritus – Veränderung des wöchentlichen ItchRO(Pt)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline“ aus der klinischen Studie ICONIC..	126
Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Morbidity: Pruritus – Veränderung des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Pt)-Schweregrad-Scores gegenüber Woche 18“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	130
Tabelle 4-36: Ergebnisse für „Morbidity: Pruritus – Veränderung des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Pt)-Schweregrad-Scores gegenüber Woche 18 – ANCOVA“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131

Tabelle 4-37: Ergebnisse für „Morbidity: Pruritus – Veränderung des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Pt)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline“ aus der klinischen Studie ICONIC.	132
Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Morbidity: Pruritus – Veränderung des Scores der klinischen Kratzskala (CSS) gegenüber Woche 18“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	138
Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Morbidity: Pruritus – Veränderung des Scores der klinischen Kratzskala gegenüber Woche 18 – ANCOVA“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	139
Tabelle 4-40: Ergebnisse für „Morbidity: Pruritus – Veränderung des Scores der klinischen Kratzskala gegenüber Baseline“ aus der klinischen Studie ICONIC.	139
Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Morbidity: Leberfunktion – Veränderung der sBA (µmol/l) zu Woche 22 gegenüber Woche 18 – ANCOVA“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel, mITT-Population.	143
Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Morbidity: Leberfunktion – Veränderung der sBA (µmol/l) gegenüber Baseline“ aus weiteren Untersuchungen.	144
Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Morbidity: Leberfunktion anhand ALT, ALP, Bilirubin, direktem Bilirubin – Veränderung gegenüber Woche 18“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	149
Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Morbidity: Leberfunktion anhand ALT, ALP, Bilirubin, direktem Bilirubin – Veränderung gegenüber Baseline“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	150
Tabelle 4-45: Operationalisierung von „Xanthom (ITT-Analyseset)“	156
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Xanthom in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	157
Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Morbidity: Xanthom – Veränderung des klinischen Xanthom-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	157
Tabelle 4-48: Operationalisierung von „Körperliche Entwicklung (ITT-Analyseset)“	160
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt körperliche Entwicklung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	161
Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Morbidity: Körperliche Entwicklung – Größe-z-Score“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	162
Tabelle 4-51: Ergebnisse für „Morbidity: Körperliche Entwicklung – Gewicht-z-Score“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	166
Tabelle 4-52: Operationalisierung von „Eindruck der Änderung (ITT-Analyseset)“	170
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Eindruck der Änderung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	171
Tabelle 4-54: Ergebnisse für „Patienten-Eindruck der Änderung – PIC“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	172
Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Patienten-Eindruck der Änderung – PIC – Responder (Score ≤ 3)“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	173

Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Morbidität: Betreuer-Eindruck der Änderung – CIC – Veränderung zu Woche 22 gegenüber Woche 18“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	175
Tabelle 4-57: Ergebnisse für „Betreuer-Eindruck der Änderung – CIC“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	175
Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Betreuer-Eindruck der Änderung – CIC – Responder (Score ≤ 3)“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	176
Tabelle 4-59: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“	179
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	180
Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Lebensqualität: Pediatric Quality of Life Inventory – Veränderung des Gesamtscores gegenüber Woche 18“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	181
Tabelle 4-62: Ergebnisse für „Lebensqualität: Pediatric Quality of Life Inventory – Veränderung des Gesamtscores gegenüber Woche 18 – ANCOVA“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	182
Tabelle 4-63: Ergebnisse für „Lebensqualität: Pediatric Quality of Life Inventory – Veränderung des Gesamtscores gegenüber Baseline“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	183
Tabelle 4-64: Ergebnisse für „Lebensqualität: Pediatric Quality of Life Inventory – Veränderung des Scores der multidimensionalen Fatigue-Skala zu Woche 22 gegenüber Woche 18“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	187
Tabelle 4-65: Ergebnisse für „Lebensqualität: Pediatric Quality of Life Inventory – Veränderung des Scores der multidimensionalen Fatigue-Skala gegenüber Woche 18 – ANCOVA“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	188
Tabelle 4-66: Ergebnisse für „Lebensqualität: Pediatric Quality of Life Inventory – Veränderung des Scores der multidimensionalen Fatigue-Skala gegenüber Baseline“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	189
Tabelle 4-67: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“	193
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	194
Tabelle 4-69: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	195
Tabelle 4-70: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC“ aus Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	196
Tabelle 4-71: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT“ aus Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	198
Tabelle 4-72: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC“ aus Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	205
Tabelle 4-73: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT“ aus Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	206

Tabelle 4-74: Ergebnisse für „Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC“ aus Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	208
Tabelle 4-75: Ergebnisse für „Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT“ aus Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	209
Tabelle 4-76: Ergebnisse für „Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach MedDRA SOC“ aus Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	211
Tabelle 4-77: Ergebnisse für „Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach MedDRA PT“ aus Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	212
Tabelle 4-78: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse“ aus Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	213
Tabelle 4-79: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse“ aus Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	214
Tabelle 4-80: Ergebnisse für „Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3)“ aus Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	214
Tabelle 4 -81 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	217
Tabelle 4-82: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	217
Tabelle 4-83: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	221
Tabelle 4-84: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	221
Tabelle 4-85: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	222
Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	222
Tabelle 4-87: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	223
Tabelle 4-88: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	225
Tabelle 4-89: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	225
Tabelle 4-90: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	226
Tabelle 4-91: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	226
Tabelle 4-92: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen..	229
Tabelle 4-93: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen	234
Tabelle 4-94: Charakterisierung der Studienpopulationen: Vergleichskohorten für den historischen Vergleich – weitere Untersuchungen.....	234
Tabelle 4-95: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen	240
Tabelle 4-96: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	241
Tabelle 4-97: Operationalisierung von „Ereignisfreies Überleben (ITT-Analyseset)“ – weitere Untersuchungen.....	241

Tabelle 4-98: Ergebnisse für „Morbidity: Ereignisfreies Überleben“ - Darstellung der Einzelkomponenten für das erste Ereignis - aus weiteren Untersuchungen.	243
Tabelle 4-99: Effektschätzer für „Morbidity: Ereignisfreies Überleben“ aus weiteren Untersuchungen.....	243
Tabelle 4-100: Ergänzende Analysen für „Morbidity: Ereignisfreies Überleben“ aus weiteren Untersuchungen - Maralixibat Kohorte vs. GALA.	245
Tabelle 4-101: Sensitivitätsanalysen für „Morbidity: Ereignisfreies Überleben“ aus weiteren Untersuchungen - Maralixibat Kohorte vs. GALA.	246
Tabelle 4-102: Ergebnisse für „Morbidity: Lebertransplantationsfreies Überleben“ - Darstellung der Einzelkomponenten für das erste Ereignis - aus weiteren Untersuchungen - Maralixibat Kohorte vs. GALA.	249
Tabelle 4-103: Gründe für Lebertransplantation oder Tod.	251
Tabelle 4-104: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	262
Tabelle 4-105 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ICONIC	283
Tabelle 4-106 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GALA-MRX-ALGS.....	300
Tabelle 4-107 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ICONIC	311
Tabelle 4-108 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GALA-MRX-ALGS.....	325

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 4-1: 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.....	24
Abbildung 4-2: 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.	25
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Abbildung 4-4: Exposition gegenüber der Studienmedikation pro Patienten (Sicherheitspopulation) - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Abbildung 4-5: 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.....	113
Abbildung 4-6: 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.	113
Abbildung 4-7: Mittelwert ($\pm$ SE) der Änderung des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Pt)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe über die Zeit (bis Woche 48) in der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	136
Abbildung 4-8: Mittelwert ($\pm$ SE) der Änderung des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Pt)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline über die Zeit in der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.	137
Abbildung 4-9: Mittelwert ($\pm$ SE) der Änderung der sBA ($\mu\text{mol/l}$) gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe über die Zeit (bis Woche 48) in der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	147
Abbildung 4-10: Mittelwert ($\pm$ SE) der Änderung der sBA ($\mu\text{mol/l}$) gegenüber Baseline über die Zeit in der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.	148
Abbildung 4-11: Mittelwert ($\pm$ SE) der ALT-Konzentration (U/l) gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe über die Zeit in der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.	152
Abbildung 4-12: Mittelwert ($\pm$ SE) der ALP-Konzentration (U/l) gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe über die Zeit in der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.	153
Abbildung 4-13: Mittelwert ($\pm$ SE) der Konzentration des Gesamtbilirubins (mg/dl) gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe über die Zeit in der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	154

Abbildung 4-14: Mittelwert ($\pm$ SE) der Konzentration des direkten Bilirubins (mg/dl) gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe über die Zeit in der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	155
Abbildung 4-15: Mittelwert ($\pm$ SE) der Änderung des Größe-z-Scores gegenüber Baseline über die Zeit in der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.	165
Abbildung 4-16: Mittelwert ($\pm$ SE) der Änderung des Gewicht-z-Scores gegenüber Baseline über die Zeit in der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	169
Abbildung 4-17: Pediatric Quality of Life Inventory: Mittelwert ($\pm$ SE) des Gesamtscores gegenüber Baseline über die Zeit in der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.	186
Abbildung 4-18: Pediatric Quality of Life Inventory: Mittelwert ($\pm$ SE) des Scores der multidimensionalen Fatigue-Skala gegenüber Baseline über die Zeit in der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.	192
Abbildung 4-19: Selektion der GALA Kontrollgruppe. Quelle: EMA Zulassungsdossier, Abschnitt 2.7.3 Figure 40.[45]	237
Abbildung 4-20: Mittelwertdifferenzen für die Confounder Geschlecht (Sex), logarithmiertes ALT (log_alt), logarithmiertes Gamma GT (log-ggtuin), logarithmiertes Bilirubin (log_bilirubin) und Alter (age_t) für den historischen Vergleich der Maralixibat Kohorte mit der GALA Kontrollgruppe.....	239
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier Plot für den Endpunkt "Ereignisfreies Überleben" für den historischen Vergleich der Maralixibat Kohorte mit der GALA Kontrollgruppe.....	244
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier Plot der Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt "Ereignisfreies Überleben" für den historischen Vergleich der Maralixibat Kohorte mit der GALA Kontrollgruppe.	247
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier Plot der Sensitivitätsanalyse mit Geburstdatum als Baseline für den Endpunkt "Ereignisfreies Überleben" für den historischen Vergleich der Maralixibat Kohorte mit der GALA Kontrollgruppe.	248
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier Plot für den Endpunkt "Lebertransplantationsfreies Überleben" für den historischen Vergleich der Maralixibat Kohorte mit der GALA Kontrollgruppe. Quelle: EMA Zulassungsdossier, Abschnitt 2.7.3 Figure 45.[45].....	250
Abbildung 4-25: 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.....	256
Abbildung 4-26: 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.	257

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
7 α C4	7 α -Hydroxy-4-cholesten-3-on
ADE	Nachmittagsdosiseskalation (<i>afternoon dose escalation</i>)
AFP	Alpha-Fetoprotein
ALGS	Alagille-Syndrom
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANCOVA	Kovarianzanalyse (<i>Analysis of Covariance</i>)
ARW	Nach-Randomisierungs-Phase (<i>after randomized withdrawal</i>)
AST	Aspartat-Aminotransferase
BID	zweimal täglich
BL	Baseline-Variable
CGTB	<i>Caregiver Global Therapeutic Benefit</i>
CIC	Betreuer-Eindruck der Änderung (<i>Caregiver Impression of Change</i>)
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CSS	Klinische Kratzskala (<i>Clinician scratch scale</i>)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
GALA	<i>The Global Alagille Alliance (Study)</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
HIV	menschliches Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
IEC	<i>Independent Ethics Committee</i>
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
IRB	<i>Institutional Review Board</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
LDL	Low-Density-Lipoprotein
LOCF	<i>Last Observation Carried Forward</i>
LS-MWD	Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz
Max	Maximum
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
Min	Minimum
mITT	<i>Modified Intention-to-Treat</i>
MMRM	<i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i>
MRX	Maralixibat-Chlorid
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MW	Mittelwert
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
Pbo	Placebo
PedsQL	<i>Pediatric Quality of Life questionnaire</i>
PIC	Patienten-Eindruck der Änderung (<i>Patient Impression of Change</i>)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
Q1	erstes Quartil
Q3	drittes Quartil
QD	einmal täglich
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RWD	randomisierte Absetzungsphase (<i>randomized withdrawal</i>)
RWE	<i>Real-World-Evidence</i>
SAP	Statistischer Analyseplan
sBA	Serum-Gallensäure
SBD	chirurgische Gallenableitung
SD	<i>Standard deviation</i> (Standardabweichung)
SE	<i>Standard error</i> (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>

STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes UE
TB	Gesamtbilirubin
TEAE	Während der Behandlung auftretende UE (<i>treatment-emergent adverse events</i>)
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
UK	Vereinigtes Königreich
ULN	obere Grenze des Normalwerts (<i>upper limit of normal</i>)
WHO	<i>World Health Organization</i>
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

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 (für eine ausführliche Darstellung der relevanten Endpunkte s. Abschnitt 4.2.5.2).

Es werden Studien der höchsten verfügbaren Evidenzstufe, für die Ergebnisse vorliegen, die sich für den Vergleich der vorliegenden Fragestellung eignen, für die Bewertung des Zusatznutzens (s. Abschnitt 4.2.2) herangezogen.

Maralixibat erfüllt gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 die Bedingungen zur Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, einem sogenannten „Orphan Drug“.[1] Der Orphan Drug Status wurde am 21.01.2014 von der Europäischen Union (EU)-Kommission der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) anhand der Orphan Designation EU/3/13/1214 für Maralixibat erteilt [2] und bei Zulassung bestätigt.

Im Folgenden wird daher ausschließlich das Ausmaß des Zusatznutzens von Maralixibat anhand der Vorgaben gemäß Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) bestimmt.

Datenquellen

Maralixibat ist seit dem 09.12.2022 zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 1. HS SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

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. In die Auswertung wurden dabei alle Patienten berücksichtigt, die gemäß Fachinformation mit einer Dosis von Maralixibat von 380 µg/kg/Tag (entspricht 400 µg/kg/Tag Maralixibat-Chlorid) behandelt wurden. 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 Rahmen der Nutzenbewertung von Maralixibat werden alle in der klinischen Studie ICONIC eingeschlossenen Patienten herangezogen, die fachinformationskonform behandelt wurden. Es sind alle in die klinische Studie ICONIC zu Maralixibat eingeschlossenen Patienten analysiert, geeignete statistische Methoden wurden zuvor im SAP festgelegt. Damit kann kein Hinweis auf selektive Berichterstattung gefunden werden.

In der klinischen Studie ICONIC wurden patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit erhoben. Das Verzerrungspotenzial für alle patientenrelevanten Endpunkte der Dimensionen Mortalität,

Morbidität und Sicherheit/Verträglichkeit wird für die RCT Phase der klinischen Studie ICONIC als niedrig eingestuft.

Für den ergänzenden historischen Langzeit-Vergleich wurden aus der GALA-Studie diejenigen Patienten der Indikation ALGS betrachtet, die an keiner Studie zu Maralixibat teilgenommen haben. In der internationalen klinischen Multicenter-Datenbank GALA wurden Daten zu den Endpunkten ereignisfreies Überleben und lebertransplantationsfreies Überleben berichtet. Für den historischen Langzeit-Vergleich wurde eine Maralixibat Kohorte definiert. In diese sind alle in klinischen Studien mit Maralixibat behandelten Patienten eingeschlossen und analysiert, die durchgängig mit Maralixibat behandelt worden sind. Auf Studienebene kann das Verzerrungspotential für die GALA-Studie und die Maralixibat Kohorte nicht bewertet werden, da es sich um einarmige Studien handelt.

Die bibliographische, systematische Literaturrecherche (Stand: 11.11.2022), eine umfassende Recherche in Studienregistern (Stand: 10.11.2022) und die ausführliche Sichtung der Studien des pharmazeutischen Unternehmers (Stand: 11.11.2022) stellen sicher, dass in die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens die bestverfügbare Evidenz eingegangen ist.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Zulassungsstudien. Im Zulassungsverfahren wurde ein Langzeit-Vergleich der Wirksamkeit von Maralixibat mit historischen Kontrollen vorgelegt, der ebenfalls zur Nutzenbewertung herangezogen wird. Die Ergebnisse des Vergleichs werden im vorliegenden Dossier dargestellt. Die Recherche für das Zulassungsverfahren erfolgte systematisch. Um die Vollständigkeit des Studienpools sicherzustellen, erfolgten für das Dossier zusätzliche, umfangreiche Recherchen. Hierfür wurden insbesondere folgende Informationen berücksichtigt: Patientenpopulation (vorliegendes zugelassenes Anwendungsgebiet), Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientyp, Studiendauer und Dokumentationstyp. Die Kriterien wurden unter Berücksichtigung der Anforderungen an das Nutzenbewertungsverfahren festgelegt.

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen

Kriterium	Einschlussgrund	Ausschlussgrund
Population	E1: Patienten mit Alagille-Syndrom ab einem Alter von 2 Monaten mit cholestatischem Pruritus	A1: Patienten ohne Alagille-Syndrom ab einem Alter von 2 Monaten mit cholestatischem Pruritus
Indikation	E2: Cholestatischer Pruritus mit Alagille-Syndrom	A2: Kein cholestatischer Pruritus mit Alagille-Syndrom
Endpunkte	E3: Patientenrelevante Endpunkte wie Mortalität, Morbidität,	A3: Keine patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

	gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit: • Mortalität (z. B. medianes Gesamtüberleben (OS)) • Morbidität (z. B. Lebertransplantation, Pruritus) • Lebensqualität • Verträglichkeit (z. B. unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE))	oder der Verträglichkeit herangezogen werden können
Intervention	E4: Maralixibat	A4: Kein Maralixibat
Dosierung/Applikation	E5: Dosierung nach Fachinformation	A5: Keine Dosierung nach Fachinformation
Publikationstyp	E6: Vollpublikationen	A6: Studien, für die weder eine Volltext-Publikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht in einem Studienregister verfügbar sind (z. B. Konferenz-Abstracts, Letters). Zusätzliche Analysen zu bereits identifizierten Studien (z. B. Reviews).
Studiendesign	E7: RCT	A7: keine RCT
Sprache	E8: Deutsch oder Englisch	A8: andere Sprache als Deutsch oder Englisch
Dublette	E9: Publikation mit Zusatz-information	A9: Publikation ohne Zusatzinformation
Studienstatus	E10: Abgeschlossene Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A10: Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen
A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium RCT: Randomisierte kontrollierte Studie Studiendauer und Vergleichstherapie: Es erfolgte keine Einschränkung hinsichtlich der Studiendauer und hinsichtlich der Vergleichstherapie.		

Patientenpopulation

Maralixibat ist zugelassen „zur Behandlung des cholestatischen Pruritus bei Patienten mit Alagille-Syndrom (ALGS) ab dem Alter von 2 Monaten“.[3] Dies entspricht der bewertungsrelevanten Zielpopulation.

Intervention / Vergleichstherapie

Die zu untersuchende Intervention ist Maralixibat (LIVMARLI®) mit einer empfohlenen Zieldosis von 380 µg/kg einmal täglich. Die Startdosis beträgt 190 µg/kg einmal täglich und sollten nach einer Woche auf die Zieldosis von 380 µg/kg einmal täglich titriert werden.[3]

Der Wirkmechanismus von Maralixibat ist in Modul 2 dieses Nutzendossiers ausführlich dargestellt. Es entsprechen 380 µg/kg Maralixibat freie Base 400 µg/kg Maralixibat-Chlorid, wie in der Studie ICONIC.[4]

Für Orphan Drugs gilt der medizinische Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt. Daher ist das Erbringen des Nachweises für einen medizinischen Zusatznutzen von Maralixibat gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) gemäß § 35a Absatz (Abs.) 1 Satz 10 1. HS SGB V nicht erforderlich.

Endpunkte und Studientypen

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.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Bei den verfügbaren Studien zu Maralixibat mit der zugelassenen Dosierung handelt es sich um eine klinische Studie mit einer randomisierten Absetzungsphase und drei einarmige Langzeitsicherheitsstudien für den historischen Langzeit-Vergleich.

Folgende patientenrelevante Endpunkte wurden in der RCT ICONIC erhoben und werden im Dossier dargestellt:

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität:

- Pruritus (ITT-Analyseset)
 - Hauptanalyse: Wöchentlicher morgendlicher ItchRO(Obs)-Schweregrad-Score – ITT-Population

- Sekundäre Analysen:
 - Wöchentlicher morgendlicher ItchRO(Obs)-Schweregrad-Score – Itch Responder
 - Wöchentlicher ItchRO(Obs)-Schweregrad-Score – ITT-Population
 - Wöchentliche und 4-wöchentliche morgendliche und abendliche ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores – ITT-Population
 - ItchRO(Obs)-Responder – ITT-Population
 - Wöchentlicher ItchRO(Pt)-Schweregrad-Score – ITT-Population
 - Wöchentlicher morgendlicher ItchRO(Pt)-Schweregrad-Score – ITT-Population
- Klinische Kratzskala – ITT-Population
- Ergänzende Darstellung: Leberfunktion – sBA
- Ergänzende Darstellung: Leberfunktion anhand ALT, ALP, Bilirubin, direktem Bilirubin
- Xanthom (ITT-Analyseset)
 - Klinischer Xanthom-Schweregrad-Score – ITT-Population
- Körperliche Entwicklung (ITT-Analyseset)
 - Größe-z-Score – ITT-Population
 - Gewicht-z-Score – ITT-Population
- Eindruck der Änderung (ITT-Analyseset)
 - Patienten-Eindruck der Änderung – PIC – ITT-Population
 - Betreuer-Eindruck der Änderung – CIC – ITT-Population

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Pediatric Quality of Life Inventory – Gesamtscore – ITT-Population
- Pediatric Quality of Life Inventory – multidimensionale Fatigue-Skala – ITT-Population

Unerwünschte Ereignisse (UE)

- Überblick (Jegliche UE; schwere UE [NCI-CTCAE-Grad ≥ 3]; schwerwiegende UE; UE, die zum Behandlungsabbruch führten)
- UE nach MedDRA SOC – mindestens 10 % Inzidenz
- UE nach MedDRA PT – mindestens 10 % Inzidenz
- Schwerwiegende UE nach MedDRA SOC – mindestens 5 % Inzidenz
- Schwerwiegende UE nach MedDRA PT – mindestens 5 % Inzidenz
- Schwere UE nach MedDRA SOC – mindestens 5 % Inzidenz
- Schwere UE nach MedDRA PT – mindestens 5 % Inzidenz
- Therapieabbruch wegen UE nach MedDRA SOC
- Therapieabbruch wegen UE nach MedDRA PT
- Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)

Ergänzend werden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte für die Maralixibat Kohorte im Vergleich zur GALA Kontrollgruppe im Dossier dargestellt:

Morbidität:

- Ereignisfreies Überleben (ITT-Analyseset)
 - Ereignisfreies Überleben
 - Lebertransplantationsfreies Überleben

Patientenrelevanz der Endpunkte

Mortalität:

Bei der Mortalität handelt es sich um einen auf Basis des SGB V in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses definierten patientenrelevanten Endpunkt.

Morbidität:

Pruritus ist ein klinisches Begleitsymptom der Cholestase, einer hepatischen Manifestation des ALGS. Der beim ALGS beobachtete Pruritus zählt mit zu den schwersten Formen des Pruritus, welche bei chronischen Lebererkrankungen auftreten, und wird als patientenrelevant klassiert. Gleichzeitig ist der hepatische Pruritus Ausdruck einer progressiven Lebererkrankung, welche früher oder später oft zu Leberzirrhose und terminaler Lebererkrankung führt.

Ein beeinträchtigt **Wachstum** und Gedeihstörungen werden häufig bei Patienten mit ALGS berichtet. Sie stehen vermutlich in Zusammenhang mit einer unzureichenden Kalorienaufnahme, dem Skelett sowie Erkrankungen von Leber, Bauchspeicheldrüse und Herz, welche bei ALGS auftreten. Anthropometrische Parameter sind daher beim ALGS von Bedeutung und von direkter Relevanz für die Patienten.

Xanthome sind ein weiteres klinisches Symptom der Cholestase. Sie treten bei etwa 30 – 42 % der Patienten mit ALGS auf und gehen mit erhöhten Serum-Cholesterol Werten einher und korrelieren bei ALGS mit Leberschädigung.[5] Typische Stellen, an denen sich Xanthome bilden, sind unter anderem die Gelenkflächen von Händen und Knien sowie die Leistenfalte. Obwohl nicht schmerzhaft sind Xanthome nicht nur störend sichtbar sondern können die Feinmotorik beeinträchtigen. Außerdem korrelierte in einer Studie zur Lebererkrankung von Kindern mit ALGS das Auftreten von Xanthomen in nicht-lebertransplantierten Patienten mit einem verringerten 10-Jahres-Überleben.

Eine **Veränderung des Gesundheitszustandes** im Sinne der Besserung wird im 5. Kapitel in §3 der Verfahrensordnung des G-BA als patientenrelevanter, therapeutischer Effekt definiert.[6] Darüber hinaus ist der Juckreiz, welcher in Zusammenhang mit einer Cholestase auftritt, eines der am häufigsten von Patienten und Bezugspersonen angegebenen Symptome in Zusammenhang mit dem ALGS und wird als besonders belastend empfunden.[7-9] Die vom Patienten bzw. von der betreuenden Person wahrgenommene Änderung des Juckreizes ist daher patientenrelevant.

Alle in den Endpunkt **Ereignisfreies Überleben** eingehenden Ereignisse (Lebertransplantation, chirurgische Gallenableitung, Leberdekompensation und Tod) sind direkt patientenrelevant, sodass das Überleben ohne deren Auftreten insgesamt einen patientenrelevanten Endpunkt darstellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist patientenrelevant, da sie die Auswirkungen der Erkrankung auf das Befinden des Patienten widerspiegelt und ihre Erhaltung ein wichtiges Therapieziel ist.

Zusätzlich zu Wachstums- und Gedeihstörungen kann das Auftreten von Pruritus beziehungsweise Xanthomen beim ALGS die Tagesaktivität, den Schlaf, die kognitive Entwicklung oder die Feinmotorik von Kindern beeinträchtigen. Es ist davon auszugehen, dass diese Faktoren physische, emotionale, soziale und schulische Auswirkungen haben und insgesamt die Lebensqualität von Kindern mit ALGS beeinträchtigen.

Verträglichkeit:

UE werden grundsätzlich als patientenrelevant betrachtet, da sie gemäß IQWiG-Methodenpapier „ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität“ sind.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Maralixibat erfüllt gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 die Bedingungen zur Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, einem sogenannten „Orphan Drug“.[2] Der Orphan Drug Status wurde am 21.01.2014 von der Europäischen Union (EU)-Kommission der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) anhand der Orphan Designation EU/3/13/1214 für Maralixibat erteilt [2] und bei Zulassung bestätigt.[10]

Der Zusatznutzen wird anhand der klinischen Studie ICONIC und dem historischen Langzeit-Vergleich einer Maralixibat Kohorte mit der GALA Kontrollgruppe hergeleitet.

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 bestätigten 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 4-1 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.

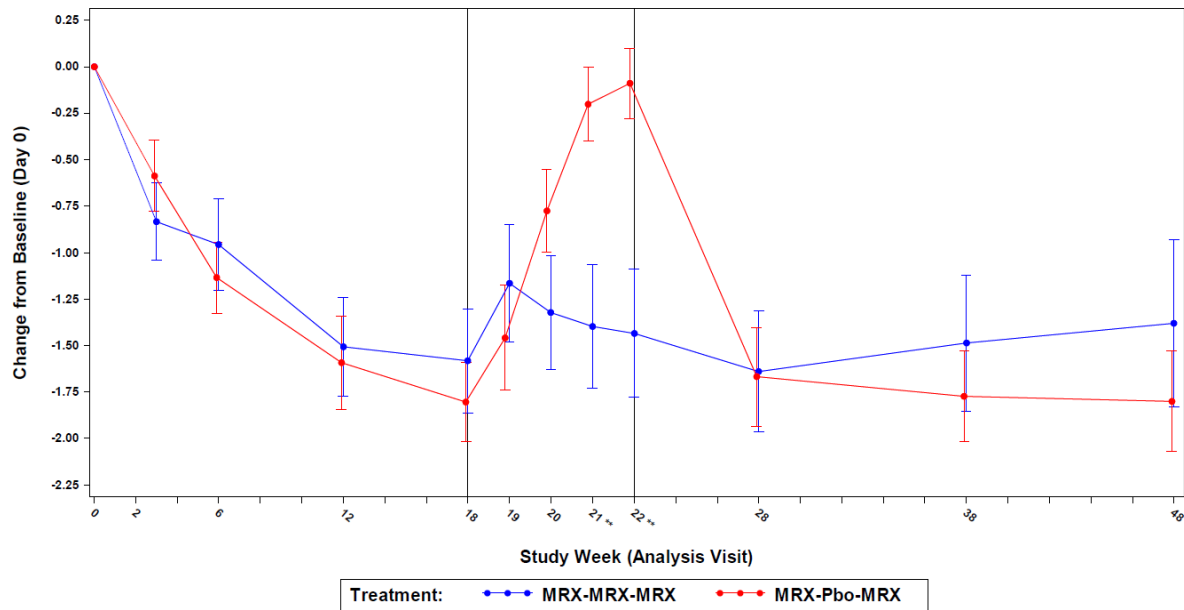


Abbildung 4-1: Mittelwert ($\pm$ SE) der Änderung des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe über die Zeit (bis Woche 48) in der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.

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 [11] Figure 5-3.

In Abbildung 4-2 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:

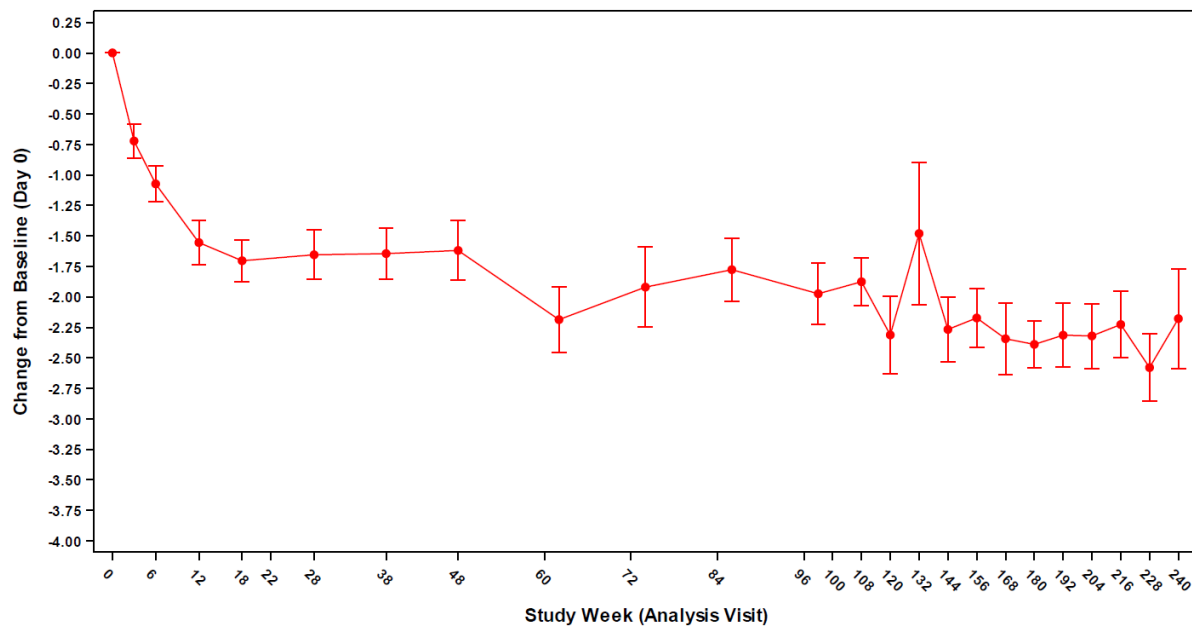


Abbildung 4-2: Mittelwert ($\pm$ SE) der Änderung des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline über die Zeit in der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.

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 [11] Figure 5-4.

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

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

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 Patienten mit Alagille Syndrom (ALGS) ab einem Alter von 2 Monaten mit cholestatischem Pruritus.

Bewertungsrelevant sind Studien, in denen Maralixibat in der fachinformationskonformen Dosierung und Anwendung verwendet wurde. Die Bewertung erfolgt auf Basis von Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten (für eine ausführliche Darstellung der relevanten Endpunkte s. Abschnitt 4.2.5.2).

Es werden Studien der höchsten verfügbaren Evidenzstufe, für die Ergebnisse vorliegen, die sich für den Vergleich der vorliegenden Fragestellung eignen, für die Bewertung des Zusatznutzens (s. Abschnitt 4.2.2) herangezogen.

Maralixibat erfüllt gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 die Bedingungen zur Zulassung als Arzneimittel zur

Behandlung eines seltenen Leidens, einem sogenannten „Orphan Drug“.[1] Der Orphan Drug Status wurde am 21.01.2014 von der Europäischen Union (EU)-Kommission der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) anhand der Orphan Designation EU/3/13/1214 für Maralixibat erteilt [2] und bei Zulassung bestätigt.[10]

Im Folgenden wird daher ausschließlich das Ausmaß des Zusatznutzens von Maralixibat anhand der Vorgaben gemäß Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) bestimmt.

Patientenpopulation

Maralixibat ist zugelassen zur Behandlung von Patienten mit Alagille-Syndrom (ALGS) ab einem Alter von 2 Monaten mit einem cholestatischen Pruritus.[3] Dies entspricht der bewertungsrelevanten Zielpopulation.

Intervention / Vergleichstherapie

Die zu untersuchende Intervention ist Maralixibat (LIVMARLI®) mit einer empfohlenen Zieldosis von 380 µg/kg einmal täglich. Die Startdosis beträgt 190 µg/kg einmal täglich und sollten nach einer Woche auf die Zieldosis von 380 µg/kg einmal täglich titriert werden.[3] Die Dosis von Maralixibat von 380 µg/kg/Tag (freie Base) entspricht dabei der Dosis von Maralixibat-Chlorid von 400 µg/kg/Tag.

Der Wirkmechanismus von Maralixibat ist in Modul 2 dieses Nutzendossiers ausführlich dargestellt.

Für Orphan Drugs gilt der medizinische Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt. Daher ist das Erbringen des Nachweises für einen medizinischen Zusatznutzen von Maralixibat gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) gemäß § 35a Absatz (Abs.) 1 Satz 10 1. HS SGB V nicht erforderlich.

Endpunkte und Studientypen

Mittels geeigneter, patientenrelevanter Endpunkte, die im Rahmen der zulassungsrelevanten RCT ICONIC und ergänzend im Rahmen eines historischen Langzeit-Vergleichs gegen die GALA-Studie, der größten internationalen klinischen Multicenter-Datenbank zu ALGS, 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.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien, die zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Maralixibat herangezogen werden, folgen den Kriterien in Tabelle 4-2 (insbesondere Patientenpopulation (vorliegendes zugelassenes Anwendungsgebiet), Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientyp, Studiendauer und Dokumentationstyp:

Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen

Kriterium	Einschlussgrund	Ausschlussgrund
Population	E1: Patienten mit Alagille-Syndrom ab einem Alter von 2 Monaten mit cholestatischem Pruritus	A1: Patienten ohne Alagille-Syndrom ab einem Alter von 2 Monaten mit cholestatischem Pruritus
Indikation	E2: Cholestatischer Pruritus mit Alagille-Syndrom	A2: Kein cholestatischer Pruritus mit Alagille-Syndrom
Endpunkte	E3: Patientenrelevante Endpunkte wie Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit: • Mortalität (z. B. medianes Gesamtüberleben (OS))	A3: Keine patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder der Verträglichkeit herangezogen werden können

	• Morbidität (z. B. Lebertransplantation, Pruritus) • Lebensqualität • Verträglichkeit (z. B. unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE))	
Intervention	E4: Maralixibat	A4: Kein Maralixibat
Dosierung/Applikation	E5: Dosierung nach Fachinformation	A5: Keine Dosierung nach Fachinformation
Publikationstyp	E6: Vollpublikationen	A6: Studien, für die weder eine Volltext-Publikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht in einem Studienregister verfügbar sind (z. B. Konferenz-Abstracts, Letters). Zusätzliche Analysen zu bereits identifizierten Studien (z. B. Reviews).
Studiendesign	E7: RCT	A7: keine RCT
Sprache	E8: Deutsch oder Englisch	A8: andere Sprache als Deutsch oder Englisch
Dublette	E9: Publikation mit Zusatzinformation	A9: Publikation ohne Zusatzinformation
Studienstatus	E10: Abgeschlossene Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A10: Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen
A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium RCT: Randomisierte kontrollierte Studie Studiendauer und Vergleichstherapie: Es erfolgte keine Einschränkung hinsichtlich der Studiendauer und hinsichtlich der Vergleichstherapie.		

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Bei Maralixibat handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens; der Zusatznutzen gilt bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise über den medizinischen

Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden.

Um einen vollständigen Studienpool zu gewährleisten, wurde trotz des Orphan Drug Status eine bibliographische Literaturrecherche durchgeführt. Die Suche beschränkte sich auf publizierte Ergebnisse aus klinischen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und erfolgte am 11.11.2022. Gesucht wurde in den Literaturdatenbanken MEDLINE und EMBASE über die Oberfläche Ovid, sowie in der Cochrane-Library.

Die verwendeten Suchstrategien und Suchbegriffe sind in Abschnitt 4.2.2 detailliert beschrieben und dokumentiert. Für die Suche werden Synonyme des zu bewertenden Arzneimittels in Kombination von Freitext und Begriffen der Medical Subject Headings (MeSH) verwendet. Es wurden keine Jahreseinschränkungen vorgenommen.

Die für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien sind in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Für die Einschränkung nach Studientyp (RCT) wird für die Datenbanken EMBASE und MEDLINE der Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität verwendet.[12] Die Suchstrategie in den Cochrane-Datenbanken weist hinsichtlich des Studientyps keine Einschränkung auf. Es wurden zudem keine Jahreseinschränkungen, aber Einschränkungen hinsichtlich der Sprache (Englisch und Deutsch) vorgenommen. Das Ergebnis der systematischen bibliografischen Literaturrecherche ist in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben. Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR,

www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Neben der systematischen Suche in medizinischen Datenbanken wurde auch eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern durchgeführt. Das Ziel dieser Suche ist die Identifikation aller klinischen Studien mit Maralixibat, die zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen werden können.

Die Suche in den Registern gilt der Identifizierung aller abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien.

Die Suche wurde in den oben angeführten Studienregistern clinicaltrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Plattform (WHO ICTRP), EU Clinical Trials Registry (EU-CTR), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>), in den Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und zusätzlich im Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) bzw. AMIce durchgeführt. Die detaillierte Suchstrategie ist für jedes Studienregister im Anhang 4-B getrennt dargestellt.

Die Suche wurde am 10.11.2022 durchgeführt; es wurden keine generellen Einschränkungen bei den genannten Recherchen vorgenommen.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Beschlüsse des G-BA zum patientenrelevanten Nutzen von Arzneimitteln sind in den Anlagen I-XII der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL) aufgeführt. Folgende Anlagen wurden nicht

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

betrachtet, da sie keine Beschlüsse zu patientenrelevantem Nutzen von Arzneimitteln oder nicht-medikamentösen Therapieverfahren enthalten:

- Anlage I: Diese Anlage enthält eine Übersicht. Es besteht keine Relevanz für die Fragestellung.
- Anlage II: In dieser Anlage sind Lifestyle-Arzneimittel gelistet. Es besteht keine Relevanz für die Fragestellung.
- Anlage III: In dieser Anlage sind diverse Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse gelistet. Es besteht keine Relevanz für die Fragestellung.
- Anlage IX: In dieser Anlage ist das Verfahren zur Bildung von Festbetragsgruppen gelistet. Es besteht keine Relevanz für die Fragestellung.
- Anlage X: In dieser Anlage sind Aktualisierungen von Vergleichsgrößen für die Berechnung von Festbeträgen gelistet.
- Anlage XI: Die Anlage zum Zweitmeinungsverfahren ist seit dem Inkrafttreten des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) am 01.01.2011 nicht mehr gültig.

Die folgenden verbliebenen Anlagen der AM-RL wurden bezüglich ihrer Relevanz von der G-BA Homepage (www.g-ba.de) am 11.11.2022 heruntergeladen und auf Beschlüsse zu den in der relevanten Indikation zugelassenen Arzneimitteln (s. Kriterium 1) bzw. nicht-medikamentösen Verfahren (s. Kriterium 2) überprüft.

- Anlage IV: In dieser Anlage sind Therapiehinweise gelistet.
- Anlage V: In dieser Anlage sind verordnungsfähige Medizinprodukte gelistet.
- Anlage VI: In dieser Anlage sind Medikamente für den Off-Label-Use gelistet.
- Anlage VII: In dieser Anlage ist die Austauschbarkeit von Darreichungsformen innerhalb von Wirkstoffen gelistet.
- Anlage VIII: In dieser Anlage sind Hinweise zu Analogpräparaten gelistet.
- Anlage XII: In dieser Anlage sind die Nutzenbewertungen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gelistet.

Darüber hinaus wurde am 11.11.2022 eine Handrecherche auf der Homepage des G-BA (www.g-ba.de) mit den Begriffen „Alagille“, „Pruritus“ durchgeführt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die in der bibliographischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche identifizierten Studien für Maralixibat wurden unter Anwendung der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Titel und Abstract unabhängig von zwei Personen selektiert. Es folgte eine Selektion anhand des Volltextes. Diskrepanzen bei der Selektion wurden durch Diskussion aufgelöst. Die selektierten Studien wurden mit dem schon bekannten Studienpool des pharmazeutischen Unternehmers abgeglichen und neue, für die jeweiligen Fragestellungen relevante Studien in einen Studienpool zusammengeführt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant

verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene wurde anhand der oben beschriebenen Kriterien durchgeführt und ist in Anhang 4-F dokumentiert.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Beschreibung von Design und Methodik der klinischen Studie ICONIC wird anhand der Items 2b bis 14b des CONSORT-Statements vorgenommen. Die GALA-Studie wird anhand der Items 2 bis 13c des STROBE-Statements beschrieben.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Patientencharakteristika

Die folgenden Baseline-Charakteristika wurden in der klinischen Studie ICONIC erhoben und werden im Dossier dargestellt:

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

- Demographie und Baseline-Charakteristika
 - Alter, in Jahren (MW; SD; Median; Min, Max)
 - Alterskategorie (< 2 Jahre; 2 – 4 Jahre; 5 – 8 Jahre; 9 – 12 Jahre; 13 – 18 Jahre)
 - Geschlecht (männlich, weiblich)
 - Land (Australien; Belgien; Frankreich; Spanien; Polen; UK)
 - Größe-z-Score (MW; SD; Median; Min, Max)
 - Gewicht-z-Score (MW; SD; Median; Min, Max)
- Erkrankungsvorgeschichte und Krankheitscharakteristika zu Baseline
 - Zeit seit ursprünglicher ALGS-Diagnose in Monaten (MW; SD; Median; Min, Max)
 - Familiäre ALGS-Vorgeschichte (ja; nein; unbekannt)
 - Vorhandensein einer Rarefizierung (ja; nein; unbekannt)
 - Vorhandensein einer Mutation (JAGGED1)
 - Weitere klinische Merkmale des ALGS (Chronische Cholestase; Erkrankungen des Herzens; Nierenanomalien; Vaskuläre Anomalien; Anomalien des Skeletts; Okuläre Anomalien; Charakteristische Gesichtsmerkmale)
 - Juckreiz wurde in der Vergangenheit mit irgendetwas behandelt (ja; nein)
 - Zur Behandlung des Juckreizes in der Vergangenheit verwendete Therapieart (Topisch; Oral)
 - Zur Behandlung des Juckreizes in der Vergangenheit verwendete spezifische Therapie (Topische Kortikosteroide; Orale Antikonvulsiva; Orale Antidepressiva; Orale Antihistaminika; Orale bindende Harze; Orale Enzyminduktoren; Orale Immun-suppressiva; Orale Opiat-Antagonisten; Orale Serotonin-Antagonisten; Orales Ursodiol)
- Juckreiz-Bewertungen und Xanthom-Skala
 - ItchRO(Obs) – wöchentlicher morgendlicher Schweregrad-Score (Item 1) (MW; SD; Median; Min, Max)
 - ItchRO(Obs) – wöchentlicher morgendlicher Häufigkeits-Score (Item 2) (MW; SD; Median; Min, Max)

- Klinischer Kratzskala-Score (MW; SD; Median; Min, Max; 0; 1; 2; 3; 4)
- Klinischer Xanthom-Skala-Score (MW; SD; Median; Min, Max; 0; 1; 2; 3; 4)
- Laboruntersuchungen zu Baseline
 - Serum-Gallensäure in $\mu\text{mol/l}$ (MW; SD; Median; Min, Max)
 - Alkalische Phosphatase in U/l (MW; SD; Median; Min, Max)
 - Alanin-Aminotransferase in U/l (MW; SD; Median; Min, Max)
 - Aspartat-Aminotransferase in U/l (MW; SD; Median; Min, Max)
 - Gamma-Glutamyltransferase in U/l (MW; SD; Median; Min, Max)
 - Gesamtbilirubin in mg/dl (MW; SD; Median; Min, Max)
 - Direktes Bilirubin in mg/dl (MW; SD; Median; Min, Max)
 - Cholesteron in mg/dl (MW; SD; Median; Min, Max)
 - LDL-Cholesteron in mg/dl (MW; SD; Median; Min, Max)
 - 7-Alpha-hydroxy-4-cholesten-3-on (C4) in ng/ml (MW; SD; Median; Min, Max)
- Exposition gegenüber der Studienmedikation
 - Durchschnittliche tägliche Dosis in $\mu\text{g/kg/Tag}$ (MW; SD; Median; Min, Max)
 - Gesamte Arzneimittelexposition in $\mu\text{g/kg}$ (MW; SD; Median; Min, Max)
 - Behandlungsdauer in Tagen (MW; SD; Median; Min, Max)

Die folgenden Baseline-Charakteristika wurden in der GALA-Studie erhoben und werden für den historischen Langzeit-Vergleich im Dossier für die Maralixibat Kohorte und die GALA Kontrollgruppe dargestellt:

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Alter zu Baseline in Jahren (Median, Q1, Q3)
- Geburtsjahr (Median, Q1, Q3)
- Region (Europa, Nordamerika, Australien)

- Mutation (JAGGED1, NOTCH2, andere/unbekannt)
- Totales Bilirubin in mg/dL (Median, Q1, Q3)
- Totales Bilirubin, in mg/dL (<2 , ≥ 2)
- GGT in $\log_{10} \times \text{ULN}$ (Median, Q1, Q3)
- GGT in $\times \text{ULN}$ (<3 , ≥ 3)
- ALT in U/L (Median, Q1, Q3)
- sBAa, in $\mu\text{mol/L}$ (Median, Q1, Q3)

Patientenrelevante Endpunkte

Folgende patientenrelevante Endpunkte wurden in der klinischen Studie ICONIC erhoben und werden im Dossier dargestellt:

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität:

- Pruritus (ITT-Analyseset)
 - Hauptanalyse: Wöchentlicher morgendlicher ItchRO(Obs)-Schweregrad-Score – ITT-Population
 - Sekundäre Analysen:
 - Wöchentlicher morgendlicher ItchRO(Obs)-Schweregrad-Score – Itch Responder
 - Wöchentlicher ItchRO(Obs)-Schweregrad-Score – ITT-Population
 - Wöchentliche und 4-wöchentliche morgendliche und abendliche ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores – ITT-Population
 - ItchRO(Obs)-Responder – ITT-Population
 - Wöchentlicher ItchRO(Pt)-Schweregrad-Score – ITT-Population
 - Wöchentlicher morgendlicher ItchRO(Pt)-Schweregrad-Score – ITT-Population

- Klinische Kratzskala – ITT-Population
- Ergänzende Darstellung: Leberfunktion – sBA
- Ergänzende Darstellung: Leberfunktion anhand ALT, ALP, Bilirubin, direktem Bilirubin
- Xanthom (ITT-Analyseset)
 - Klinischer Xanthom-Schweregrad-Score – ITT-Population
- Körperliche Entwicklung (ITT-Analyseset)
 - Größe-z-Score – ITT-Population
 - Gewicht-z-Score – ITT-Population
- Eindruck der Änderung (ITT-Analyseset)
 - Patienten-Eindruck der Änderung – PIC – ITT-Population
 - Betreuer-Eindruck der Änderung – CIC – ITT-Population

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Pediatric Quality of Life Inventory – Gesamtscore – ITT-Population
- Pediatric Quality of Life Inventory – multidimensionale Fatigue-Skala – ITT-Population

Unerwünschte Ereignisse (UE)

- Überblick (Jegliche UE; schwere UE [NCI-CTCAE-Grad ≥ 3]; schwerwiegende UE; UE, die zum Behandlungsabbruch führten)
- UE nach MedDRA SOC – mindestens 10 % Inzidenz
- UE nach MedDRA PT – mindestens 10 % Inzidenz
- Schwerwiegende UE nach MedDRA SOC – mindestens 5 % Inzidenz
- Schwerwiegende UE nach MedDRA PT – mindestens 5 % Inzidenz
- Schwere UE nach MedDRA SOC – mindestens 5 % Inzidenz
- Schwere UE nach MedDRA PT – mindestens 5 % Inzidenz
- Therapieabbruch wegen UE nach MedDRA SOC

- Therapieabbruch wegen UE nach MedDRA PT
- Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte werden ergänzend für die Maralixibat Kohorte und die GALA Kontrollgruppe im Dossier dargestellt:

Morbidität:

- Ereignisfreies Überleben (ITT-Analyseset)
 - Ereignisfreies Überleben
 - Lebertransplantationsfreies Überleben

Patientenrelevanz der Endpunkte

Mortalität: Gesamtüberleben

Operationalisierung und Validität:

Die Mortalität wird anhand der aufgetretenen Todesfälle dargestellt. Die Todesfälle wurden in der klinischen Studie ICONIC im Rahmen der unerwünschten Ereignisse als UE, die zum Tod führten, erfasst.

Das Gesamtüberleben kann eindeutig und unabhängig von subjektiven Einschätzungen erhoben werden und stellt daher einen validen Endpunkt dar.

Patientenrelevanz:

Die Sterblichkeitsrate von ALGS-Patienten wird als etwa 10 % angegeben. Die Prognose und das Sterberisiko hängen von der Schwere der Organbeteiligung ab. Eine frühe Sterblichkeit wird in der Regel durch eine Herzerkrankung oder eine schwere Lebererkrankung verursacht, die spätere Sterblichkeit durch Schlaganfälle.[13-15] Der Tod ist ein Ereignis von direkter Relevanz für den Patienten.

Morbidität: Pruritus

Operationalisierung und Validität:

Pruritus wurde in der klinischen Studie ICONIC anhand zweier Instrumente des Itch Reported Outcome (ItchRO)-Fragebogens erfasst: Der **ItchRO(Obs)** wurde als elektronisches Tagebuch von der betreuenden Person (Observer) ausgefüllt. Der **ItchRO(Pt)** wurde als elektronisches Tagebuch von Kindern im Alter von mindestens 9 Jahren (Alter zum Screening) unabhängig oder von Kindern im Alter von 5 bis 8 Jahren (Alter zum Screening) bei Bedarf mit Unterstützung durch die betreuende Person beantwortet. Von Kindern unter 5 Jahren wird der

ItchRO(Pt) nicht ausgefüllt. Die Erhebung des ItchRO(Obs) und des ItchRO(Pt) erfolgt zum Screening, zu Baseline und im Verlauf der Studie zweimal täglich (morgens und abends).

Sowohl der morgendliche als auch der abendliche ItchRO-Score kann von 0 bis 4 Punkten reichen, wobei ein höherer Score einen höheren Juckreiz-Schweregrad bedeutet. Der höchste Score des morgendlichen und abendlichen Scores bildet den Tagesscore, der den schlimmsten Juckreiz innerhalb der letzten 24 Stunden abbildet. Als zusätzliche Analyse wird ein täglicher Score als Mittelwert der beiden Scores bestimmt. Wird einer der beiden Scores nicht innerhalb des erlaubten Zeitfensters erhoben, wird der andere berichtete Score als Tagesscore verwendet. Der wöchentliche Score wird als Mittelwert der täglichen Scores in den 7 Tagen vor dem Tag der Visite bestimmt. Liegen weniger als 4 der 7 täglichen Scores in der betreffenden Woche vor, wird der Mittelwert der täglichen Scores der letzten vorherigen Woche mit ausreichender Compliance verwendet (Last Observation Carried Forward).

Außerdem wurde Pruritus anhand der **klinischen Kratzskala** (clinician scratch scale CSS) bewertet. Für diese klinische Einschätzung bewertet der Prüfarzt oder ein geeigneter Beauftragter seine Beobachtungen hinsichtlich des Kratzens und der sichtbaren Schäden der Haut aufgrund des Kratzens anhand einer 5-Punkte-Skala. Bei dieser 5-Punkte-Skala entspricht 0 keinen Anzeichen von Kratzern und 4 bedeutet Hautverstümmelung mit Blutungen, Blutergüssen und Narbenbildung. Wann immer möglich, sollte dieselbe Person die Bewertungen zu den Visiten eines Patienten vornehmen. Die CSS wird seit vielen Jahren als robustes, standardisiertes Instrument zur Beurteilung des Kratzens und der sichtbaren Schäden der Haut bei cholestatischem Pruritus eingesetzt.[16, 17] Die Erhebung der Klinker-Kratzskala erfolgt zum Screening, zu Baseline, zu Woche 3, 6, 12, 18, 22, 28, 38, 48 und im Verlauf der Langzeiterweiterung.

Die deutsche „S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus“ stuft Patientenfragebögen zum subjektiven Juckempfinden als sinnvollstes Mittel zur Dokumentation und Erfassung des Pruritus ein.[18] Der **ItchRO(Obs)**- und der **ItchRO(Pt)**-Fragebogen wurden spezifisch entwickelt, um das Juckempfinden von Kindern mit ALGS und anderen cholestatischen Lebererkrankungen zu beurteilen.[16, 19]

Ergänzend werden die Ergebnisse der klinischen Studie ICONIC zur **Leberfunktion** anhand der Gallensäuren im Serum (Serum bile acids, sBA) sowie der Alaninaminotransferase (ALT), der alkalischen Phosphatase (ALP), dem Bilirubin und des direkten Bilirubins dargestellt. Die sBA wurden während der Studie als Cholestase-Biomarker zu Baseline, zu den Wochen 12, 18, 22, 48 und während der Langzeiterweiterung als Laboranalyse erhoben. An Studientagen, an denen Blutproben für die Cholestase-Biomarker entnommen wurden, mussten die Patienten vor der Blutentnahme mindestens 4 Stunden lang fasten (nur Wasser war erlaubt). ALT, ALP, Bilirubin und direktes Bilirubin wurden während der Studie im Rahmen der klinischen Chemie zum Screening, zu Baseline, zu den Wochen 3, 6, 12, 18, 22, 28, 38, 48 und während der Langzeiterweiterung als Laboranalysen erhoben.

Patientenrelevanz:

Pruritus ist ein klinisches Begleitsymptom der Cholestase, einer hepatischen Manifestation des ALGS.[7, 8] Der beim ALGS beobachtete Pruritus zählt mit zu den schwersten Formen des Pruritus, welche bei chronischen Lebererkrankungen auftreten.[7, 8] 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.[8, 19] Der empfundene Juckreiz ist eines der am häufigsten von Patienten und Bezugspersonen berichteten Symptome.[16, 19] Der Morbiditätsendpunkt Pruritus ist daher von großer Patientenrelevanz.

Morbidität: Xanthom*Operationalisierung und Validität:*

Xanthome wurden in der klinischen Studie ICONIC durch den Prüfarzt oder einen geeigneten Beauftragten anhand der **klinischen Xanthom-Skala** bewertet. Die Beurteilung der Xanthomatose durch den Arzt konzentriert sich auf die Anzahl der vorhandenen Läsionen und das Ausmaß, in dem die Läsionen die Aktivitäten des Patienten beeinträchtigen oder einschränken. Der Schweregrad-Score der klinischen Xanthom-Skala kann von 0 bis 4 Punkten reichen, wobei 0 das beste und 4 das schlechteste Ergebnis bedeutet: Eine Bewertung von 0 steht für keine Anzeichen von Xanthomatose, 1 für weniger als 20 verstreute einzelne Läsionen, 2 für mehr als 20 Läsionen, die die Aktivitäten nicht beeinträchtigen oder einschränken, 3 für eine große Anzahl von Läsionen, die aufgrund ihrer großen Anzahl oder Größe eine Verzerrung des Gesichts oder der Extremitäten verursachen, und 4 für Xanthome, die aufgrund ihrer übermäßigen Größe oder Anzahl die Funktion beeinträchtigen (z. B. den Gebrauch der Hände oder die Fähigkeit zu gehen). Die Erhebung der klinischen Xanthom-Skala erfolgt zu Baseline, zu Woche 18 und 48 sowie im Verlauf der Langzeiterweiterung.

Die klinischen Xanthom-Skala wurde ursprünglich entwickelt, um Xanthome vor und nach einem chirurgischen Eingriff bei Kindern mit ALGS zu untersuchen.[20]

Patientenrelevanz:

Xanthome sind ein weiteres klinisches Symptom der Cholestase.[7, 8] Sie treten bei etwa 30 – 42 % der Patienten mit ALGS auf und gehen mit erhöhten Serum-Cholesterollwerten einher.[8, 21] Xanthome korrelieren bei ALGS mit Leberschädigung.[5] Typische Stellen an denen sich Xanthome bilden sind unter anderem die Gelenkflächen von Händen und Knien sowie die Leistenfalte.[7] Obwohl nicht schmerzhaft sind Xanthome nicht nur störend sichtbar sondern können die Feinmotorik beeinträchtigen.[8] Außerdem korrelierte in einer Studie zur Lebererkrankung von Kindern mit ALGS das Auftreten von Xanthomen in nicht-lebertransplantierten Patienten mit einem verringerten 10-Jahres-Überleben.[14]

Morbidität: Körperliche Entwicklung*Operationalisierung und Validität:*

Die Körperliche Entwicklung wurde in der klinischen Studie ICONIC anhand des Größe- und des Gewicht-z-Scores bewertet. Körpergröße und -gewicht wurden zu jeder Visite als absolute Zahlen und als z-Score für Alter und Geschlecht erhoben.

Z-Scores sind ein etabliertes Instrument, um Beeinträchtigungen der körperlichen Entwicklung zu erfassen. Zur Identifikation von Wachstumsstörungen bei ALGS werden Parameter wie Körpergröße und Gewicht oft mit altersgemäßen Wachstumstabellen verglichen.[21] Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) veröffentlichte Wachstumsstandards für Kinder auf Datenlage einer multizentrischen Studie. Die einzelnen Wachstumstabellen werden hierbei jeweils in Perzentilen oder z-Scores dargestellt.[22] Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden in der Nutzenbewertung gegenüber absoluten Werten bevorzugt.[23]

Patientenrelevanz:

Ein beeinträchtigtes Wachstum und Gedeihstörungen werden häufig bei Patienten mit ALGS berichtet.[21] Sie stehen vermutlich in Zusammenhang mit einer unzureichenden Kalorienaufnahme, dem Skelett sowie Erkrankungen von Leber, Bauchspeicheldrüse und Herz, welche bei ALGS auftreten.[7, 8] Anthropometrische Parameter sind daher beim ALGS von Bedeutung und von direkter Relevanz für die Patienten.

Morbidität: Eindruck der Änderung*Operationalisierung und Validität:*

Der **Patienten-Eindruck der Änderung** (Patient Impression of Change, PIC) wird in der klinischen Studie ICONIC von Patienten ab einem Alter von 9 Jahren ausgefüllt. Anhand des PIC bewertet der Patient auf einer 7-Punkte-Skala seine Wahrnehmung seines Juckreizes im Vergleich zu dem Juckreiz vor Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation. Ein niedriger Score bedeutet ein positiveres Ergebnis. Der PIC wurde während der Studie zu Woche 18, 22, 48 und während der Langzeiterweiterung erhoben.

Anhand des **Betreuer-Eindrucks der Änderung** (Caregiver Impression of Change, CIC) werden in der klinischen Studie ICONIC aus der Perspektive der betreuenden Person auf einer 7-Punkte-Skala die mit dem Juckreiz verbundene Symptome des Patienten mit den mit dem Juckreiz verbundenen Symptomen vor Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation verglichen. Ein niedriger Score bedeutet ein positiveres Ergebnis. Der CIC wurde während der Studie zu Woche 18, 22, 48 und während der Langzeiterweiterung erhoben.

Der Patienten-Eindruck der Änderung wird indikationsübergreifend zur Bewertung des patientenindividuellen Therapieerfolgs verwendet und wurde vom G-BA bereits in der Domäne Morbidität bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt. [24, 25]

Patientenrelevanz:

Eine Veränderung des Gesundheitszustandes im Sinne der Besserung wird im 5. Kapitel in §3 der Verfahrensordnung des G-BA als patientenrelevanter, therapeutischer Effekt definiert.[6] Darüber hinaus ist der Juckreiz, welcher in Zusammenhang mit einer Cholestase auftritt, eines der am häufigsten von Patienten und Bezugspersonen angegebenen Symptome in Zusammenhang mit dem ALGS und wird als besonders belastend empfunden.[7, 8] Die vom Patienten bzw. von der betreuenden Person wahrgenommene Änderung des Juckreizes ist daher patientenrelevant.

Morbidität: Ereignisfreies Überleben*Operationalisierung und Validität:*

Die Hauptoperationalisierungen des Event-free survival sind das ereignisfreie Überleben und das lebertransplantationsfreie Überleben.

Ereignisfreies Überleben war definiert als die Zeit bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:

- Lebertransplantation
- Chirurgische Gallenableitung
- Leberdekompensation (Varizenblutungen, therapiebedürftige Aszites)
- Tod

Lebertransplantationsfreies Überleben war definiert als Zeit bis zum ersten Auftreten eines der Ereignisse Lebertransplantation oder Tod.

Patientenrelevanz:

Lebertransplantationen von ALGS-Patienten machen etwa 4 % aller Lebertransplantationen bei Kindern aus. Bis zum 18. Lebensjahr benötigen 75 % der ALGS-Patienten mit Cholestase (Gallenstau) eine Lebertransplantation.[7] In einer retrospektiven Studie wiesen lebertransplantierte Kinder mit ALGS eine signifikant geringere 1-jahres Überlebensrate (87 %) auf als gleichaltrige Kinder, welche eine Lebertransplantation für Gallengangsverschluss erhielten (96 %). Hierbei verstarben Kinder mit ALGS besonders häufig in den ersten 30 Tagen nach Lebertransplantation. Auch systemische Komplikationen (Gefäß-, Nervensystem- und Nierenkomplikationen) nach Lebertransplantation traten vermehrt bei Patienten mit ALGS auf.[26] Eine Lebertransplantation stellt daher insbesondere für Patienten mit ALGS einen schweren Eingriff dar. Die nach einer Transplantation langfristig notwendige Immunsuppression stellt eine weitere patientenrelevante Beeinträchtigung dar. Insgesamt ist das lebertransplantationsfreie Überleben direkt patientenrelevant.

Zur Linderung des Pruritus und der Xanthome, welche als Manifestationen der Lebererkrankung bei ALGS-Patienten auftreten, werden neben einer medikamentösen Behandlung auch teilweise **chirurgische Eingriffe zur Gallenableitung** durchgeführt.[15] Diese chirurgischen Eingriffe sind mit Komplikationsrisiken verbunden und stellen eine physische und psychische Belastung für die Patienten dar. Das Überleben ohne eine chirurgische Gallenableitung ist somit ebenfalls von direkter Patientenrelevanz.

Eine mit dem Alter fortschreitende Reduktion der Gallengänge sowie persistierende Cholestase können bei ALGS-Patienten schließlich zur Leberzirrhose führen. [27, 28] Allgemein unterteilt sich die Leberzirrhose in eine asymptomatische (kompensierte) Phase und eine folgende dekompensierte Phase. Die **Leberdekompensation** ist gekennzeichnet durch charakteristische Komplikationen (Aszites, Varizenblutungen, hepatische Enzephalopathie) und schwere systemische Beeinträchtigungen.[29] Eine ansteigende, portale Hypertension nach jahrelanger, stabiler, chronischer Cholestase bei ALGS-Patienten ist zumeist ein Anzeichen für eine schnelle Leberdekompensation und die, daraus resultierende, Notwendigkeit einer Lebertransplantation.[30] Die Leberdekompensation nimmt der Patient unter anderem anhand von Gelbsucht, einem aufgeblähten Bauch aufgrund von Flüssigkeitsansammlungen (Aszites) und Verwirrung, undeutliche Sprache oder Schläfrigkeit (hepatische Enzephalopathie) wahr. Sie zeigt ein drohendes Leberversagen an und ist daher direkt patientenrelevant.

Das ALGS ist eine multisystemische Erkrankung mit Schlaganfall, Herz- und Lebererkrankungen als häufigste Todesursachen.[15] Der **Tod** ist ein Ereignis von direkter Relevanz für die Patienten.

Alle in den Endpunkt **Ereignisfreies Überleben** eingehenden Ereignisse (Lebertransplantation, chirurgische Gallenableitung, Leberdekompensation und Tod) sind direkt patientenrelevant, sodass das Überleben ohne deren Auftreten insgesamt einen patientenrelevanten Endpunkt darstellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Operationalisierung und Validität:

Der Fragebogen **Pediatric Quality of Life Inventory** ist ein validiertes, modulares Instrument zur Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen.[31] Das Hauptmodul besteht aus 23 Items gegliedert in 4 Domänen: Physische Funktionsfähigkeit, emotionale Funktionsfähigkeit, soziale Funktionsfähigkeit und schulische Funktionsfähigkeit. Jedes Item wird auf einer 5-Punkte-Likert-Skala bewertet. Zusätzlich zu dem generischen Hauptmodul wurde in der klinischen Studie ICONIC auch der multidimensionale Fragebogen zu Fatigue erhoben. Es wurde jeweils das altersgerechte Modul (1 – 12 Monate, 13 – 24 Monate, 2 – 4 Jahre, 5 – 7 Jahre, 8 – 12 Jahre oder 13 – 18 Jahre) basierend auf dem Alter zu Baseline während der gesamten Dauer der Studie verwendet. Die pädiatrische Selbsteinschätzung wurde bei Kindern und Jugendlichen ab 5 Jahren erhoben, der Bericht der Eltern für Kinder ab 1 Monat (Hauptmodul) bzw. ab 2 Jahren (multidimensionale Fragebogen

zu Fatigue). Die Erhebung des Pediatric Quality of Life Inventory erfolgte während der Studie zu Baseline, Woche 18, 22, 48 und während der Langzeiterweiterung. Dargestellt werden der Gesamtscore der Pediatric Quality of Life Inventory sowie der Score der multidimensionalen Fatigue-Skala, jeweils für die Bewertung der Eltern.

Patientenrelevanz:

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist patientenrelevant, da sie die Auswirkungen der Erkrankung auf das Befinden des Patienten widerspiegelt und ihre Erhaltung ein wichtiges Therapieziel ist.

Zusätzlich zu Wachstums- und Gedeihstörungen kann das Auftreten von Pruritus beziehungsweise Xanthomen beim ALGS die Tagesaktivität, den Schlaf, die kognitive Entwicklung oder die Feinmotorik von Kindern beeinträchtigen.[8, 21] Es ist davon auszugehen, dass diese Faktoren physische, emotionale, soziale und schulische Auswirkungen haben und insgesamt die Lebensqualität von Kindern mit ALGS beeinträchtigen.

Unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung und Validität:

Alle unerwünschten Ereignisse (UE) wurden in der klinischen Studie ICONIC als während der Behandlung auftretende UE (treatment-emergent adverse events, TEAE) erfasst, also als UE, die bei oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten. Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des MedDRA, Version 22.1 mit Einteilung in Schweregrade gemäß CTCAE Version 4.0.

Als UE von speziellem Interesse (UESI) wurden Diarrhoe, Ereignisse im Zusammenhang mit erhöhtem Bilirubin, Ereignisse im Zusammenhang mit erhöhten Transaminasen und Ereignisse im Zusammenhang mit Mängeln der fettlöslichen Vitamine erfasst.

Patientenrelevanz:

Unerwünschte Ereignisse (UE) werden im Rahmen der Nutzen-Schaden-Abwägung eines Arzneimittels erhoben. Sie können direkte, negative Auswirkungen auf Lebenserwartung, Morbidität und Lebensqualität haben und sind somit ein Endpunkt von unmittelbarer Patientenrelevanz.[32]

Statistische Methoden

In den Hauptanalysen des Endpunktes „Event-free survival“ in der Domäne Morbidität wurden alle Patienten der ITT-Population berücksichtigt, die entsprechend der Fachinformation mit einer maximalen Maralixibatdosis von 380 µg/kg/Tag behandelt wurden.

Für die weiteren Endpunkte in den Domänen Morbidität und Lebensqualität wurden die Analysen ebenfalls nach dem ITT-Prinzip ausgewertet. Die ITT-Population umfasste nach Woche 100 auch Patienten, die mit einer höheren Dosis als in der Fachinformation angegeben (d.h., > 380 µg/kg/Tag) behandelt wurden. Für die Schlüsselzeitpunkte Woche 18, 22, 48 und 100 wurden zusätzliche Analysen mit Imputation fehlender Werte mittels der Last-Observation-Carried-Forward-Methode (LOCF) durchgeführt.

Die Analysen für die Endpunkte in den Domänen Mortalität und unerwünschten Ereignisse basieren auf der Sicherheitspopulation. Ereignisse, die unter einer Maralixibatdosis über 380 µg/kg/Tag auftraten, wurden nicht gewertet. Patienten, die die Studie während der Open-Label Phase beendeten, sind in den Analysen der nachfolgenden Phasen nicht enthalten.

Analyse metrisch skalierten Endpunkte

Für die Veränderung gegenüber Woche 18 wurde für jede Behandlungsgruppe der Mittelwert mit SD zu Woche 18 und der Mittelwert mit SD zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt sowie der Mittelwert mit SD der Veränderung gegenüber Woche 18 ermittelt. Auf statistische Signifikanz der Veränderung wurde mittels Student's t-Tests getestet. Zudem wurden die beiden Behandlungen MRX und Placebo anhand eines gemischten ANCOVA-Modells mit Behandlungsgruppe als festen Effekt und Baseline-Wert als Kovariate verglichen.

Für die Veränderung gegenüber Baseline wurde der Mittelwert mit SD zu Baseline und der Mittelwert mit SD zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt sowie der Mittelwert mit SD der Veränderung gegenüber Baseline bestimmt. Auf statistische Signifikanz der Veränderung wurde mittels Student's t-Tests getestet.

Analyse binärer Endpunkte

Dargestellt werden jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten mit Ereignis.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-

Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da für Maralixibat und den Vergleich jeweils nur eine Studie vorlag.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Trifft nicht zu.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Trifft nicht zu. Gemäß den Vorgaben des G-BA bezüglich der Unterlagen, die im Rahmen eines Dossiers zur Nutzenbewertung einzureichen sind, müssen für ein Orphan Drug in Modul 4 nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 ausgefüllt werden.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). [33-36] Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Ergänzend zur Evidenz der RCT ICONIC wurde ein historischer Vergleich zwischen einer Maralixibat Kohorte und einer Patientenselektion des GALA-Studie (GALA Kontrollgruppe genannt) durchgeführt.

Die Maralixibat Kohorte umfasst dabei die Daten aller Teilnehmer der Studien ICONIC (LUM001-304) mit der Langzeitsicherheitsstudie LUM001-303 und -305, die mit Maralixibat behandelt wurden.[4] Der integrierte ALGS Datensatz der Studien umfasst dabei Beobachtungszeiten bis 6 Jahre zur Untersuchung von Langzeiteffekten. In einer weiteren Analyse wurde im Verlauf des europäischen Zulassungsprozesses ein Vergleich der Patienten der Studie ICONIC durchgeführt:

Als Kontrolle wird eine selektierte Population der GALA-Studie verwendet, die nicht mit Maralixibat behandelt worden sind. Die Global ALagille Alliance (GALA)-Studie wurde im Jahr 2018 als klinische Forschungsdatenbank zur Sammlung globaler Daten eingerichtet, um den natürlichen Verlauf von ALGS besser zu verstehen. Die internationale Multicenter-Datenbank wurde speziell zur Unterstützung robuster klinischer Forschungsanalysen und zur Bewertung bestehender und neuer potenzieller Behandlungsmöglichkeiten für ALGS aufgebaut. Sie umfasst insgesamt Daten von über 1400 Patienten aus 35 Ländern. Die für die Analysen als Kontrollgruppe herangezogene Kohorte wurde ursprünglich für die Untersuchung GALA-MRX-ALGS (Untersuchung der Langzeitergebnisse der Langzeitbehandlung mit MRX bei ALGS-Patienten im Vergleich zu einer externen Kontrollkohorte aus dem GALA Studien-Datenbank; siehe Anhang 4-E für Details), basierend auf den wichtigsten Ein- und Ausschlusskriterien der MRX-Studien anhand der in der GALA_Datenbank verfügbaren Parameter selektiert. Eingeschlossen wurden ALGS-Patienten in Nordamerika, Europa und Australien im Alter von > 12 Monaten bis < 18 Jahren mit Cholestase, definiert als mindestens eines der folgenden Kriterien: Gesamt-sBA > 3 × ULN, konjugiertes oder direktes Bilirubin > 1 mg/dl, Gesamtbilirubin > 2 mg/dl; Gammaglutamyltransferase > 3 × ULN. Ausgeschlossen waren Patienten mit Alanin-Aminotransferase > 15 × ULN, mit einem der klinischen Ereignisse Lebertransplantation, chirurgische Gallenableitung, Leberdekomensation oder Tod vor dem Einschluss, mit Diagnose eines hepatozellulären Karzinoms durch biopsiegestützte Histopathologie, mit einem Geburtsjahr vor 1997, sowie Patienten, die jemals an einer MRX-Studie teilgenommen haben. Die ALGS-Patienten wurden mit dem Standard of Care der westlichen Länder behandelt. Als Hauptanalyse wird das Event-free Survival, definiert als Zeit bis zum ersten Auftreten eines der Ereignisse Lebertransplantation, Chirurgische Gallenableitung, Leberdekomensation (Varizenblutungen, therapiebedürftige Aszites) oder Tod betrachtet. Des Weiteren wird das Lebertransplantationsfreie Überleben als Zeit bis zum ersten Auftreten eines der Ereignisse Lebertransplantation oder Tod analysiert. Der Datenschnitt für die Analyse war der 21. April 2021.

Die für die Analysen als Kontrollgruppe herangezogene Kohorte der GALA-Studie basiert auf den wichtigsten Ein- und Ausschlusskriterien der klinischen Studie ICONIC anhand der in der internationalen klinischen Multicenter-Datenbank verfügbaren Parameter. Unterschiede gibt es bezüglich der Kriterien zum Nachweis einer Cholestase: In der Maralixibat Kohorte wurde zum

Nachweis der Cholestase die Kriterien „Mangel an fettlöslichen Vitaminen, der nicht durch andere Ursachen erklärlich ist“ und „hartnäckiger Juckreiz (Pruritus), der nur durch eine Lebererkrankung erklärbar ist“ berücksichtigt, bei der Population der GALA-Studie das Kriterium „Gesamtbilirubin > 2 mg/dl“.

Ein Patient wurde für die GALA Kontrollgruppe gewählt, wenn er den Ein- und Ausschlusskriterien entsprechend geeignet war und mehrere Visiten verfügbar waren. Die beste Visite, die sich als Baseline-Wert qualifizierte, wurde mittels Maximum Likelihood Methoden wie folgt selektiert: Die maximale geschätzte Prädiktion für einen Patienten, basierend auf einer stratifizierten logistischen Regression aller verfügbaren Visiten im Vergleich zur Maralixibat Kohorte unter Berücksichtigung der Covariaten Alter bei Einschluss und totales Bilirubin.

Die Prüfung auf Inbalancen zwischen den Kohorten wurde mittels IPTW auf Basis von geschätzten Gewichten einer Propensity Score Methode durchgeführt.

Der präspezifizierte Analyseplan, der Selektionsprozess der GALA und die statistischen Analysen wurden unabhängig von der Statistikabteilung des Hospitals for Sick Children, Toronto, Ontario, Kanada, durchgeführt.

Die patientenindividuellen Daten der GALA Kontrollgruppe lagen Mirum nicht vor. Die im EMA Zulassungsdossier und identisch in diesem Dossier dargestellten Analysen wurden von der Studiengruppe des GALA-Datenbank unter Verwendung der patientenindividuellen Daten der Maralixibat Studien vorgenommen. Dabei wurden für die Zulassung alle 84 mit Maralixibat in den genannten klinischen Studien behandelten Patienten in die Maralixibat-Kohorte aufgenommen. Diese waren ausschliesslich für den Zulassungsprozess vorgesehen.

Für die folgenden Endpunkte wird ein historischer Vergleich der Maralixibat Kohorte 1 mit der GALA Kontrollgruppe vorgelegt:

Morbidität:

- Event-free survival (ITT-Analyseset)
 - Ereignisfreies Überleben
 - Lebertransplantationsfreies Überleben

Für die GALA Kontrollgruppe wurden 469 Patienten identifiziert, die bezüglich der oben genannten Kriterien mit der Maralixibat Kohorte vergleichbar waren und so einen Vergleich mit Maralixibat erlaubten.

Entsprechend dem statistischen Analyseplan für den historischen Langzeit-Vergleich wurden die standardisierten Mittelwertdifferenzen für wichtige Confounder geprüft. Diese mußten in einem Bereich von -0,25 bis 0,25 liegen, um eine akzeptable Balance zwischen den Patientenpopulationen der ICONIC und der GALA-Studie aufzuweisen.

Die Maralixibat Kohorte und die GALA Kontrollgruppe werden hinsichtlich des Morbiditätsendpunktes „Event-free Survival“ operationalisiert als „Ereignisfreies Überleben“ sowie „Lebertransplantationsfreies Überleben“ für den Zulassungsantrag bei der EMA analysiert. Dieser Endpunkt ist somit grundsätzlich zwischen den Kohorten vergleichbar. Es wurden jeweils die Ereignisse Lebertransplantation, Chirurgische Gallenableitung, Leberdekomensation (Varizenblutungen, therapiebedürftige Aszites) und Tod berücksichtigt, die eindeutig und unabhängig von subjektiven Einschätzungen erhoben werden.

Die Maralixibat Kohorte und die GALA Kontrollgruppe umfasst Patienten aus westlichen Ländern (ICONIC: Australien, Großbritannien, Frankreich, Polen, Spanien, Belgien; GALA: Europa, Nordamerika, Australien). Sie sind daher relativ ähnlich, was die demographischen Kriterien des deutschen Versorgungskontextes betrifft.

Morbidität: Ereignisfreies und lebertransplantationsfreies Überleben

Die Auswertung erfolgte auf Basis aller verfügbaren Patienten in den Kohorten. Für den Vergleich der beiden Gruppen wurde die Hazard-Ratio mit 95%-KI und p-Wert über ein adjustiertes Cox-Modell ermittelt. Die Ereigniszeiten werden außerdem mit einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

Ergänzend wurden auf Basis der Maralixibat-Kohorte Analysen mit weiteren potenziellen Einflussfaktoren durchgeführt. Diese umfassen folgende Analysen:

- Alter, Bilirubin und GGT zu Baseline
- Alter, Bilirubin, GGT und ALT zu Baseline und Region
- Alter, Bilirubin, GGT und ALT zu Baseline, Geschlecht und Geburtsjahr
- Gewichtetes, standardisiertes IPTW
- Gewichtetes ATT

Das gewichtete ATT ist dabei wie folgt definiert. In der Maralixibat Kohorte wurde das Gewicht auf 1 gesetzt, in der GALA Kontrollgruppe wurden die Patienten so gewichtet, dass die Summe der Gewichte etwa 84 ergab (die Größe der Maralixibat Kohorte).

Sensitivitätsanalysen

Zusätzlich wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um den Einfluss der Baseline-Definition zu untersuchen, da die Zeit bis zum klinischen Ereignis in der Maralixibat Kohorte im Vergleich zur GALA Kontrollgruppe verzögert sein konnte.

Als erste Sensitivitätsanalyse wurde der Baseline Zeitpunkt definiert als erster verfügbarer Visit, so dass das Ereignis im maximal möglichen Beobachtungszeitraum erfolgen konnte.

Als zweite Sensitivitätsanalyse wurde das letzte verfügbare Visit vor dem klinischen Ereignis verwendet. Diese Definition stellt den maximal konservativen Ansatz für die GALA Kontrollgruppe dar. In dieser Analyse ist die Zeit bis zum Ereignis für die GALA Kontrollgruppe die kürzeste, so dass die maximale Separation der Ereigniszeitkurven zu erwarten ist.

Als dritte Sensitivitätsanalyse wurde per Maximum Likelihood ein Visit aus den verfügbaren Visits für jeden Patienten der GALA Kontrollgruppe zufällig ausgewählt, abhängig von Alter und totalem Bilirubin. Diese Analyse hatte zum Ziel, den Einfluss des Selektionsprozesses zu untersuchen.

In einer vierten Sensitivitätsanalyse wurde die zweite Sensitivitätsanalyse wiederholt, bei der aber die Ziehung des Visits wiederholt wurde. Damit sollte untersucht werden, wie robust die zweite Sensitivitätsanalyse ist.

In einer fünften Sensitivitätsanalyse wurde untersucht, welchen Effekt die Nichtgleichverteilung der Visiten in der GALA auf den Behandlungseffekt hat, da es für Patienten immer wieder längere Zeiten ohne Visit und Zeiten mit vielen Visits gab. Dabei wurde für jeden Patienten der GALA Kontrollgruppe ein Visit aus jedem Jahr zufällig gewählt.

In einer sechsten Sensitivitätsanalyse wurde das Geburtsdatum als Baseline verwendet.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
LUM001-304 ICONIC	ja	ja	abgeschlossen	<u>Open-Label-Phase (Woche 1 – 18):</u> 6 Wochen offene Dosiseskulation + 12 Wochen offene stabile Dosis <u>Randomisierte Absetzungsphase (Woche 19 – 22):</u> 4 Wochen, 1:1, doppelblind, Placebo-kontrolliert <u>Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 – 48):</u> 26 Wochen stabile Dosis <u>Langzeiterweiterung (Woche > 48):</u> 52 Wochen optionale Follow-up-Behandlungsphase gefolgt von einer optionalen Langzeit-Follow-up-Behandlungsphase	Maralixibat 380 µg/kg * während offener Phase und nach Woche 22 Maralixibat vs. Placebo während RCT Phase
LUM001-301 ITCH	ja	ja	abgeschlossen	13 Wochen	Maralixibat-Chlorid 70 µg/kg (n=8) 140 µg/kg (n=11) 280 µg/kg (n=6) Placebo (n=12)
LUM001-302 IMAGO	ja	ja	abgeschlossen	13 Wochen	Maralixibat-Chlorid 140 µg/kg (n=6) 280 µg/kg (n=8) Placebo (n=6)
* Dabei entsprechen 400 µg/kg Maralixibat-Chlorid 380 µg/kg Maralixibat freie Base.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-3 bilden den Stand zum 11.11.2022 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
LUM001-301 ITCH	A5: Keine Dosierung nach Fachinformation
LUM001-302 IMAGO	A5: Keine Dosierung nach Fachinformation

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

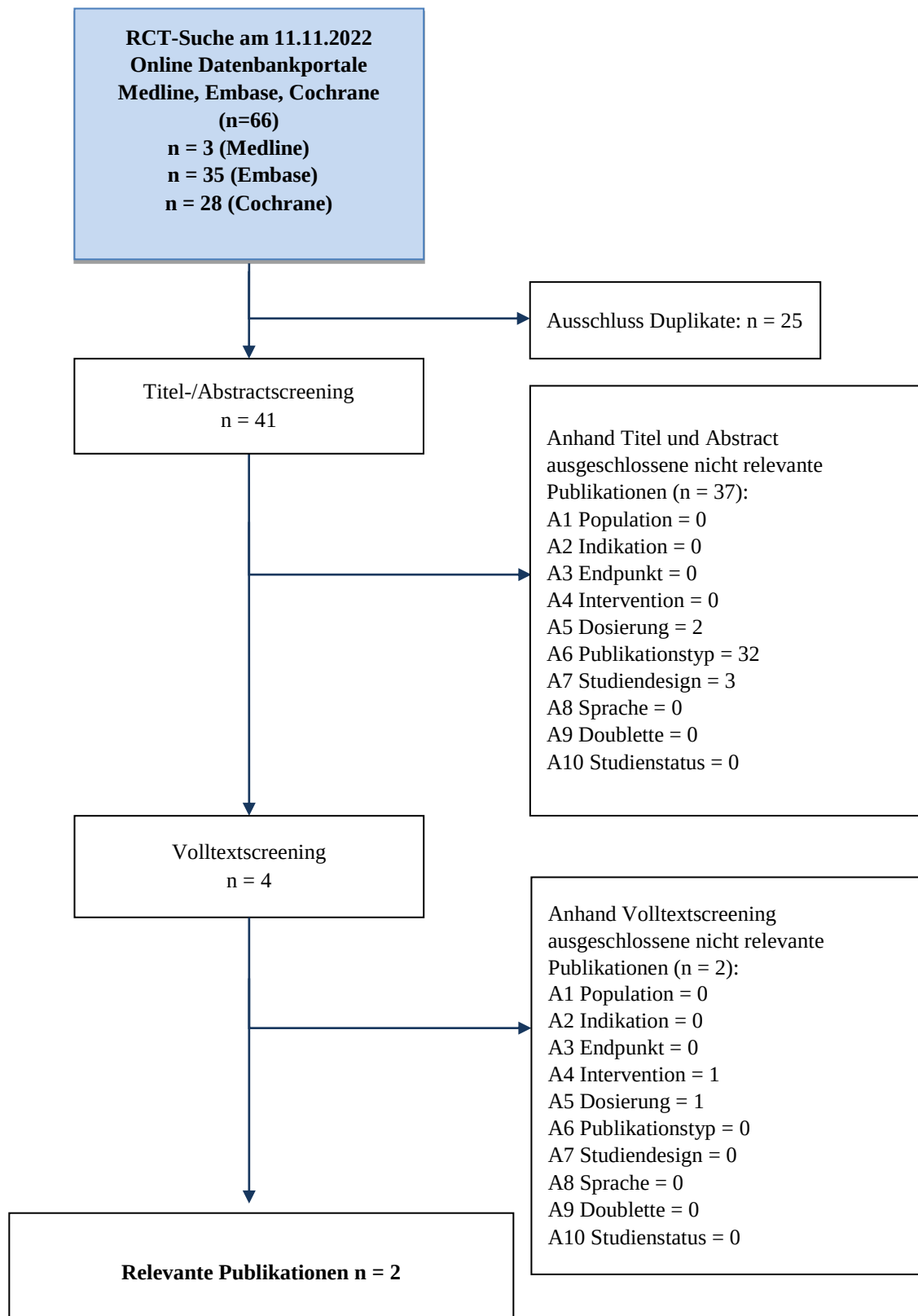


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Daratumumab erfolgte wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials (Suchzeitpunkt: 11.11.2022). Die einzelnen Rechenschritte sind in Anhang 4-A beschrieben.

Die Recherche ergab insgesamt 66 Treffer, von denen 25 als Duplikate ausgeschlossen wurden. Zwei Reviewer prüften schließlich 41 Titel und Abstracts auf ihre Relevanz anhand der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2). Nachdem abweichende Bewertungen durch Diskussion aufgelöst worden waren, wurden 37 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Die verbliebenen 4 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Hiervon wurden 2 wegen fehlender Intervention bzw. nicht fachinformations-konformer Dosierung ausgeschlossen, so dass 2 relevante Publikationen verblieben.[37, 38]

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in 0.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
LUM001-304 ICONIC	NCT02160782 [39, 40] EU Clinical Trials Register [41]	Ja	Ja [37, 38]	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-5 bilden den Stand zum 11.11.2022 ab.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmens, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Es wurden keine RCTs identifiziert (Stand 11.11.2022).

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 0) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
LUM001-304 ICONIC	ja	ja	nein	Ja [11, 42]	Ja [39-41]	Ja [37, 38]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ICONIC	Offene Langzeitstudie mit einem doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Absetzungszeitraum	Patienten ab 12 Monaten bis ≤ 18 Jahren mit Alagille-Syndrom (ALGS) mit Cholestase	Gesamt: n = 31 Randomisierte Absetzungsphase: MRX: n = 13 Placebo: n = 16	<u>Open-Label-Phase (Woche 1 – 18):</u> 6 Wochen offene Dosis Eskalation + 12 Wochen offene stabile Dosis <u>Randomisierte Absetzungsphase (Woche 19 – 22):</u> 4 Wochen, 1:1, doppelblind, Placebo-kontrolliert <u>Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 – 48):</u> 26 Wochen stabile Dosis <u>Langzeiterweiterung (Woche > 48):</u> 52 Wochen optionale Follow-up-Behandlungsphase gefolgt von einer optionalen Langzeit-Follow-up-Behandlungsphase 1. Datenschnitt Interimsanalyse: 01. Dezember 2019.	Australien, Großbritannien, Frankreich, Polen, Spanien und Belgien 10/2014 – 05/2020	<u>Primärer Endpunkt:</u> Mittlere Änderung der Nüchtern-sBA-Level zu Woche 22 gegenüber Woche 18 bei Patienten, die zuvor auf die MRX-Behandlung angesprochen hatten, definiert als sBA-Reduktion ≥ 50 % zu Woche 12 oder 18 gegenüber Baseline (mITT-Population) <u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</u> Änderung zu Woche 22 gegenüber Woche 18 in den Parametern ALT, ALP, Gesamtbilirubin, direktes Bilirubin, Pruritus (gemessen mittels ItchRO[Obs] und ItchRO[Pt]) Änderung zu Woche 18 gegenüber Baseline in den Parametern Nüchtern-sBA-Level, ALT, ALP, Gesamtbilirubin, direktes Bilirubin, Pruritus (gemessen mittels ItchRO[Obs] und ItchRO[Pt]) <u>Zusätzliche Wirksamkeitsendpunkte:</u> Responderanalysen zu Woche 16, 48, 60, 72, 84, 96 und 100 für Pruritus-Ansprechraten (gemessen durch ItchRO[Obs] und ItchRO[Pt])

	2. Datenschnitt finale Analyse: 21 August 2020	und für die klinische Kratzskala (CSS) Änderung zu den Wochen 18, 22, und 48, sowie darauffolgend alle 12 Wochen gegenüber Baseline in Pruritus (gemessen durch ItchRO[Obs] und ItchRO[Pt]), Nüchtern-sBA-Level, ALT, ALP, Gesamtbilirubin, direktes Bilirubin, andere biochemische Marker der Cholestase (Gesamtcholesterin, LDL-C), Gallensäuresynthese (7αC4) Änderung des PedsQL zu den Wochen 18, 22, 48, 60, 72, 84, 96 und 100 gegenüber Baseline sowie zu Woche 22 gegenüber Woche 18 PIC zu den Wochen 18, 22, 48, 84, 96 und 100 sowie die Änderung zu Woche 22 gegenüber Woche 18 CIC zu den Wochen 18, 22, 48, 84, 96 und 100 sowie Änderung zu Woche 22 gegenüber Woche 18 Caregiver Global Therapeutic Benefit (CGTB)-Bewertung zu den Wochen 18, 22, 48, 84, 96 und 100 sowie Änderung zu Woche 22 gegenüber Woche 18 Änderung in Xanthomen zu Woche 48 gegenüber Baseline, gemessen mittels klinischer Xanthom-Skala Änderung von Körpergröße und -gewicht gegenüber Baseline <u>Sicherheit</u>
--	---	--

	Die Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte in dieser Studie schlossen die folgenden ein: • Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen (<i>adverse events</i>, UEs), einschließlich schwerwiegender, in Verbindung mit MRX, die zum Abbruch der Studie führten, UEs von besonderem Interesse (<i>adverse events of special interest</i>, UESIs, sowie UEs nach Schweregrad und nach Bezug zur Studienmedikation. • Veränderung klinischer Sicherheitslaborparameter zu jeder klinischen Visite gegenüber Baseline (falls zutreffend) • Veränderung in klinischen Sicherheitslaborparameter n zur Woche 22 gegenüber Woche 18 (falls zutreffend) • Beobachtete Alpha-Fetoprotein (AFP)-Werte über die Zeit • Veränderung in den Befunden körperlicher
--	--

	Untersuchungen und Vitalzeichen bei jeder klinischen Visite gegenüber Baseline
	• Veränderung in den Befunden körperlicher Untersuchungen und Vitalzeichen zur Woche 22 gegenüber Woche 18 • Anwendung von Begleitmedikation

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	MRXt ^a	Placebo ^{b/} Standard of Care ^c	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
ICONIC	Open-Label-Phase (Woche 1 – 18): <u>Dosiseskalation:</u> Woche 1: MRX-Chlorid, 14 µg/kg/Tag QD Woche 2: MRX-Chlorid, 35 µg/kg/Tag QD Woche 3: MRX-Chlorid, 70 µg/kg/Tag QD Woche 4: MRX-Chlorid, 140 µg/kg/Tag QD Woche 5: MRX-Chlorid, 280 µg/kg/Tag QD Woche 6: MRX-Chlorid, 400 µg/kg/Tag QD (bei maximaler täglicher Dosis von 20 mg QD) <u>Stabile Dosis:</u> Woche 7 bis 18: MRX-Chlorid, 400 µg/kg/Tag QD oder die höchste tolerierte Dosis unter 400 µg/kg/Tag Randomisierte Absetzungsphase (Woche 19 – 22): MRX-Chlorid, 400 µg/kg/Tag QD oder die höchste tolerierte Dosis unter 400 µg/kg/Tag Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 – 48): Patienten, die in der randomisierten Absetzungsphase Placebo erhielten, kehrten zu der MRX-Dosis zurück, die sie während der ersten Eskalation erhalten hatten. Patienten, die in der randomisierten Absetzungsphase MRX erhielten, bekamen weiterhin die gleiche Dosis MRX und nach Woche 22 erfolgte eine simulierte Dosiseskalation, um die Verblindung bezüglich der randomisierten Absetzungsphase aufrechtzuerhalten. Dosisanpassungen erfolgten bei Bedarf aufgrund von Unverträglichkeiten oder einer Änderung des Körpergewichts der Patienten um ≥ 10 % gegenüber Screening. Langzeiterweiterung (Woche > 48): <u>52 Wochen optionale Follow-up-Behandlungsphase</u> • Patienten, für die Teilnahme an der Follow-up-Behandlungsphase geeignet sind und keine MRX-Dosisunterbrechung oder eine Dosisunterbrechung von < 7 Tagen hatten, erhalten die gleiche MRX-Dosis wie in Woche 48 • Patienten, für die Teilnahme an der Follow-up-Behandlungsphase geeignet sind und eine MRX-Dosisunterbrechung von ≥ 7 Tagen hatten, erhalten eine Dosiseskalation beginnend mit MRX-Chlorid	Randomisierte Absetzungsphase (Woche 19 – 22): Placebo QD	Einnahme der Studienmedikation: Die Studienmedikation wird für jeden Patienten individuell in einer zentralen Apotheke basierend auf dem Körpergewicht des Patienten zum Zeitpunkt des Screenings hergestellt. Die Teilnehmer erhalten die Studienmedikation als Lösung mit Traubengeschmack. Die Studienmedikation mit einer zur Verfügung gestellten Spritze verabreicht. Die erste Dosis soll mindestens 30 Minuten vor der ersten Mahlzeit des Tages und die zweite Dosis gegebenenfalls 30 Minuten vor der Abendmahlzeit eingenommen werden. Begleitmedikationen: Die Patienten dürfen mindestens 28 Tage vor dem Screening und für die Dauer der Studie keine Gallensäure-bindende Granulate einnehmen. Die Dosierung und das Dosierungsschema der Begleitmedikationen, die nicht im Protokoll spezifiziert sind, sollten während der ersten 22 Wochen der Studie nicht geändert werden, mit Ausnahme von gewichtsabhängigen Dosisanpassungen und Vitamin-Supplementierungen. Neue Medikationen zur Behandlung von Juckreiz dürfen während der ersten 22 Wochen der Studie nicht hinzugefügt werden.

35 µg/kg/Tag bis maximal 400 µg/kg/Tag bzw. die höchste tolerierte Dosis unter 400 µg/kg/Tag

- Patienten, die nicht an der Follow-up-Behandlungsphase teilnehmen möchten, werden etwa 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation telefonisch kontaktiert.

Optionale Langzeit-Follow-up-Behandlungsphase

Geeignete Patienten ohne MRX-Dosisunterbrechung oder mit einer Unterbrechung von < 7 kontinuierlichen Tagen:

- mit normalem sBA-Level und/oder einem ItchRO(Obs)-Score < 1,5: Aufrechterhaltung der Dosis, morgendliche Verabreichung
- mit sBA-Level über dem Normalwert und/oder ItchRO(Obs)-Score ≥ 1,5: Nachmittagsdosis-escalation (*afternoon dose escalation, ADE*) beginnend mit 140 µg/kg für 4 Wochen, gefolgt von der Eskalation bis zur maximal verträglichen Dosis oder maximal einer Tagesdosis von 400 µg/kg BID, d. h. 800 µg/kg/Tag MRX-Chlorid.

Geeignete Patienten mit einer MRX-Dosisunterbrechung von ≥ 7 Tagen:

Zunächst wird die Morgendosis von MRX-Chlorid zu 400 µg/kg/Tag oder zur höchsten tolerierten Dosis unter 400 µg/kg/Tag eskaliert. Wenn die Morgendosis von 400 µg/kg bzw. die maximal tolerierte Dosis erreicht ist, werden sBA-Level und ItchRO(Obs)-Score bewertet.

- bei normalem sBA-Level und/oder einem ItchRO(Obs)-Score < 1,5: Aufrechterhaltung der Dosis, morgendliche Verabreichung
- bei sBA-Level über dem Normalwert und/oder ItchRO(Obs)-Score ≥ 1,5: Nachmittagsdosis-escalation (*afternoon dose escalation, ADE*) beginnend mit 140 µg/kg für 4 Wochen, gefolgt von der Eskalation bis zur maximal verträglichen Dosis oder maximal einer Tagesdosis von 400 µg/kg BID, d. h. 800 µg/kg/Tag MRX-Chlorid.

Die Patienten konnten MRX so lange erhalten, bis sie an einer anderen MRX-Studie teilnehmen konnten, bis MRX kommerziell erhältlich war oder bis der Sponsor das Programm oder die Entwicklung in dieser Indikation einstellt, je nachdem, was zuerst eintritt.

a: Die als „MRX“ bezeichnete Patientengruppe umfasst diejenigen Patienten der Studie IOCNIC, die in der Open-Label-Phase, in der randomisierten Absetzungsphase, in der Nach-Randomisierungs-Phase und in der Langzeiterweiterung MRX erhielten.

b: Die als „Placebo“ bezeichnete Patientengruppe umfasst diejenigen Patienten der klinischen Studie ICONIC, die in der randomisierten Absetzungsphase von Woche 19 bis 22 Placebo und in der Open-Label-Phase, der Nach-Randomisierungs-Phase sowie der Langzeitbeobachtung MRX erhielten.

c: Die als „Standard of Care“ bezeichnete Patientengruppe umfasst die eingeschlossenen Patienten der GALA-Studie.

ADE = Nachmittagsdosisescalation (*afternoon dose escalation*); BID = zweimal täglich; MRX = Maralixibat-Chlorid; QD = einmal täglich

Quellen: ICONIC Studienbericht [11]

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	ICONIC					
Zeitraum	Open-Label Phase (Tag 1 bis Woche 18)	Randomisierte Absetzungsphase (Woche 19 bis 22)		Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis 48)	Langzeit-erweiterung (Woche > 48)	
Behandlung	MRX	MRX	Placebo	MRX	MRX	
N	31	13	16	29	23	
Alter, in Jahren						
n	31	13	16	29	23	
MW	5,4	5,5	5,8	5,7	6,2	
SD	4,25	5,03	3,75	4,29	4,26	
Median	5,0	4,0	5,0	5,0	5,0	
Min; Max	1; 15	1; 15	1; 14	1; 15	1; 15	
Alterskategorie, n (%)						
< 2 Jahre	6 (19,4)	3 (23,1)	2 (12,5)	5 (17,2)	4 (17,4)	
2 – 4 Jahre	9 (29,0)	5 (38,5)	3 (18,8)	8 (27,6)	4 (17,4)	
5 – 8 Jahre	9 (29,0)	2 (15,4)	7 (43,8)	9 (31,0)	9 (39,1)	
9 – 12 Jahre	4 (12,9)	1 (7,7)	3 (18,8)	4 (13,8)	3 (13,0)	
13 – 18 Jahre	3 (9,7)	2 (15,4)	1 (6,3)	3 (10,3)	3 (13,0)	
Geschlecht, n (%)						
Männlich	19 (61,3)	9 (69,2)	10 (62,5)	19 (65,5)	14 (60,9)	
Weiblich	12 (38,7)	4 (30,8)	6 (37,5)	10 (34,5)	9 (39,1)	
Land, n (%)						
Australien	9 (29,0)	5 (38,5)	4 (25,0)	9 (31,0)	9 (39,1)	
Belgien	5 (16,1)	1 (7,7)	2 (12,5)	3 (10,3)	3 (13,0)	
Frankreich	9 (29,0)	3 (23,1)	6 (37,5)	9 (31,0)	6 (26,1)	
Spanien	3 (9,7)	2 (15,4)	1 (6,3)	3 (10,3)	1 (4,3)	
Polen	2 (6,5)	0	2 (12,5)	2 (6,9)	1 (4,3)	
UK	3 (9,7)	2 (15,4)	1 (6,3)	3 (10,3)	3 (13,0)	
Größe-z-Score						
n	31	13	16	29	23	
MW	-1,668	-1,541	-1,837	-1,705	-1,677	
SD	1,3413	1,2580	1,4830	1,3708	1,3962	
Median	-1,584	-1,668	-1,535	-1,584	-1,486	
Min; Max	-5,62; 0,42	-4,22; 0,42	-5,62; 0,13	-5,62; 0,42	-5,62; 0,42	

Studie	ICONIC					
Zeitraum	Open-Label Phase (Tag 1 bis Woche 18)	Randomisierte Absetzungsphase (Woche 19 bis 22)		Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis 48)	Langzeit-erweiterung (Woche > 48)	
Behandlung	MRX	MRX	Placebo	MRX	MRX	
Gewicht-z-Score						
n	31	13	16	29	23	
MW	-1,700	-1,697	-1,599	-1,643	-1,463	
SD	1,1840	1,3316	0,9843	1,1320	0,9476	
Median	-1,629	-1,668	-1,614	-1,629	-1,436	
Min; Max	-4,67; 0,11	-4,67; 0,11	-3,37; 0,08	-4,67; 0,11	-3,37; 0,11	
Datenbasis: Sicherheitspopulation						
Quelle: ICONIC Studienbericht [11] Table 4-2 und Appendix 8.1 Table 14.1.2.1, Table 14.2.27.1 und Table 14.2.28.1						
KI = Konfidenzintervall; Max = Maximum; Min = Minimum; MRX = Maralixibat-Chlorid; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; UK = United Kingdom						

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen: Erkrankungsvorgeschichte und Krankheitscharakteristika zu Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	ICONIC					
Zeitraum	Open-Label Phase (Tag 1 bis Woche 18)	Randomisierte Absetzungsphase (Woche 19 bis 22)		Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis 48)	Langzeit-erweiterung (Woche > 48)	
Behandlung	MRX	MRX	Placebo	MRX	MRX	
N	31	13	16	29	23	
Zeit seit ursprünglicher ALGS-Diagnose ^a , in Monaten						
n	31	13	16	29	23	
MW	66,2	64,5	73,2	69,3	75,3	
SD	50,38	57,75	45,50	50,57	49,67	
Median	58,0	44,0	60,5	60,0	61,0	
Min; Max	5; 179	5; 179	13; 170	5; 179	12; 179	
Familiäre ALGS-Vorgeschichte, n (%)						
Ja	8 (25,8)	1 (7,7)	7 (43,8)	8 (27,6)	8 (34,8)	
Nein	22 (71,0)	12 (92,3)	8 (50,0)	20 (69,0)	14 (60,9)	
Unbekannt	1 (3,2)	0	1 (6,3)	1 (3,4)	1 (4,3)	

Studie	ICONIC					
Zeitraum	Open-Label Phase (Tag 1 bis Woche 18)	Randomisierte Absetzungsphase (Woche 19 bis 22)		Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis 48)	Langzeit-erweiterung (Woche > 48)	
Behandlung	MRX	MRX	Placebo	MRX	MRX	
Vorhandensein einer Rarefizierung, n (%)						
Ja	18 (58,1)	4 (30,8)	12 (75,0)	16 (55,2)	12 (52,2)	
Nein	4 (12,9)	3 (23,1)	1 (6,3)	4 (13,8)	4 (17,4)	
Unbekannt	9 (29,0)	6 (46,2)	3 (18,8)	9 (31,0)	7 (30,4)	
Vorhandensein einer Mutation, n (%)						
JAGGED1	31 (100,0)	13 (100,0)	16 (100,0)	29 (100,0)	23 (100,0)	
Weitere klinische Merkmale des ALGS^b, n (%)						
Chronische Cholestase	31 (100,0)	13 (100,0)	16 (100,0)	29 (100,0)	23 (100,0)	
Erkrankungen des Herzens	29 (93,5)	12 (92,3)	15 (93,8)	27 (93,1)	21 (91,3)	
Nierenanomalien	12 (38,7)	4 (30,8)	8 (50,0)	12 (41,4)	10 (43,5)	
Vaskuläre Anomalien	5 (16,1)	1 (7,7)	3 (18,8)	4 (13,8)	4 (17,4)	
Anomalien des Skeletts	17 (54,8)	7 (53,8)	9 (56,3)	16 (55,2)	14 (60,9)	
Okuläre Anomalien	17 (54,8)	7 (53,8)	8 (50,0)	15 (51,7)	13 (56,5)	
Charakteristische Gesichtsmerkmale	29 (93,5)	12 (92,3)	15 (93,8)	27 (93,1)	22 (95,7)	
Juckreiz wurde in der Vergangenheit mit irgendetwas behandelt, n (%)						
Ja	29 (93,5)	12 (92,3)	15 (93,8)	27 (93,1)	21 (91,3)	
Zur Behandlung des Juckreizes in der Vergangenheit verwendete Therapieart, n (%)						
Topisch	4 (12,9)	2 (15,4)	2 (12,5)	4 (13,8)	3 (13,0)	
Oral	29 (93,5)	12 (92,3)	15 (93,8)	27 (93,1)	21 (91,3)	
Zur Behandlung des Juckreizes in der Vergangenheit verwendete spezifische Therapie, n (%)						
Topische Kortikosteroide	4 (12,9)	2 (15,4)	2 (12,5)	4 (13,8)	3 (13,0)	
Orale Antikonvulsiva	5 (16,1)	3 (23,1)	1 (6,3)	4 (13,8)	2 (8,7)	
Orale Antidepressiva	1 (3,2)	0	1 (6,3)	1 (3,4)	1 (4,3)	
Orale Antihistaminika	9 (29,0)	4 (30,8)	5 (31,3)	9 (31,0)	8 (34,8)	

Studie	ICONIC					
Zeitraum	Open-Label Phase (Tag 1 bis Woche 18)	Randomisierte Absetzungsphase (Woche 19 bis 22)		Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis 48)	Langzeit-erweiterung (Woche > 48)	
Behandlung	MRX	MRX	Placebo	MRX	MRX	
Orale bindende Harze	7 (22,6)	4 (30,8)	3 (18,8)	7 (24,1)	6 (26,1)	
Orale Enzym-induktoren	25 (80,6)	9 (69,2)	14 (87,5)	23 (79,3)	19 (82,6)	
Orale Immun-suppressiva	1 (3,2)	0	1 (6,3)	1 (3,4)	1 (4,3)	
Orale Opiat-Antagonisten	3 (9,7)	3 (23,1)	0	3 (10,3)	3 (13,0)	
Orale Serotonin-Antagonisten	2 (6,5)	1 (7,7)	1 (6,3)	2 (6,9)	1 (4,3)	
Orales Ursodiol	22 (71,0)	9 (69,2)	13 (81,3)	22 (75,9)	17 (73,9)	
a: Bei der Bestimmung der Zeit seit der ursprünglichen ALGS-Diagnose wurden partielle Daten basierend auf dem statistischen Analyseplan imputiert. b: Patienten, für die mehr als ein klinisches ALGS-Merkmal berichtet ist, werden in jeder angegebenen Kategorie gezählt. Datenbasis: Sicherheitspopulation Quelle: ICONIC Studienbericht [11] Table 4-3 und Appendix 8.1 Table 14.1.3.1						
ALGS = Alagille-Syndrom; Max = Maximum; Min = Minimum; MRX = Maralixibat-Chlorid; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung						

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen: Juckreiz-Bewertungen und Xanthom-Skala – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	ICONIC					
Zeitraum	Open-Label Phase (Tag 1 bis Woche 18)	Randomisierte Absetzungsphase (Woche 19 bis 22)		Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis 48)	Langzeit-erweiterung (Woche > 48)	
Behandlung	MRX	MRX	Placebo	MRX	MRX	
N	31	13	16	29	23	
ItchRO(Obs) – wöchentlicher morgendlicher Schweregrad-Score (Item 1)^a						
n	31	13	16	29	23	
MW	2,909	2,879	2,930	2,907	2,895	

Studie	ICONIC					
Zeitraum	Open-Label Phase (Tag 1 bis Woche 18)	Randomisierte Absetzungsphase (Woche 19 bis 22)		Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis 48)	Langzeit-erweiterung (Woche > 48)	
Behandlung	MRX	MRX	Placebo	MRX	MRX	
SD	0,5480	0,5378	0,5592	0,5405	0,5085	
Median	3,000	2,833	3,000	3,000	2,833	
Min; Max	1,86; 4,00	1,86; 3,67	2,00; 4,00	1,86; 4,00	2,00; 4,00	
ItchRO(Obs) – wöchentlicher morgendlicher Häufigkeits-Score (Item 2)^a						
n	31	13	16	29	23	
MW	3,001	3,051	2,996	3,021	3,032	
SD	0,5992	0,6146	0,5190	0,5540	0,5462	
Median	3,000	3,000	3,000	3,000	3,000	
Min; Max	1,71; 4,00	2,00; 4,00	2,14; 4,00	2,00; 4,00	2,14; 4,00	
Klinische Kratzskala-Score^b						
n	31	13	16	29	23	
MW	3,3	3,0	3,5	3,3	3,3	
SD	0,90	1,08	0,73	0,92	0,88	
Median	4,0	3,0	4,0	4,0	4,0	
Min; Max	1; 4	1; 4	2; 4	1; 4	1; 4	
0, n (%)	0	0	0	0	0	
1, n (%)	2 (6,5)	2 (15,4)	0	2 (6,9)	1 (4,3)	
2, n (%)	3 (9,7)	1 (7,7)	2 (12,5)	3 (10,3)	3 (13,0)	
3, n (%)	10 (32,3)	5 (38,5)	4 (25,0)	9 (31,0)	7 (30,4)	
4, n (%)	16 (51,6)	5 (38,5)	10 (62,5)	15 (51,7)	12 (52,2)	
Klinische Xanthom-Skala-Score^c						
n	31	13	16	29	23	
MW	0,9	1,0	0,9	0,9	0,8	
SD	1,26	1,29	1,31	1,28	1,17	
Median	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 4	0; 4	0; 4	0; 4	0; 4	
0, n (%)	17 (54,8)	6 (46,2)	9 (56,3)	15 (51,7)	13 (56,5)	
1, n (%)	8 (25,8)	4 (30,8)	4 (25,0)	8 (27,6)	6 (26,1)	
2, n (%)	1 (3,2)	1 (7,7)	0	1 (3,4)	1 (4,3)	
3, n (%)	3 (9,7)	1 (7,7)	2 (12,5)	3 (10,3)	2 (8,7)	
4, n (%)	2 (6,5)	1 (7,7)	1 (6,3)	2 (6,9)	1 (4,3)	

Studie	ICONIC					
Zeitraum	Open-Label Phase (Tag 1 bis Woche 18)	Randomisierte Absetzungsphase (Woche 19 bis 22)		Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis 48)	Langzeit-erweiterung (Woche > 48)	
Behandlung	MRX	MRX	Placebo	MRX	MRX	
a: Durchschnittliche ItchRO-Scores basieren auf den 7 Tagen vor dem Zeitpunkt der Baseline-Visite. Die Betreuer aller Probanden füllen den ItchRO (Obs) aus. b: Die klinische Kratzskala ist eine 5-Punkte-Skala: 0 = kein, 1 = Reiben oder leichtes Kratzen, wenn nicht abgelenkt, 2 = aktives Kratzen ohne evidente Hautabschürfungen, 3 = Abschürfungen evident, 4 = Hautverstümmelung, Blutungen und Narbenbildung evident c: Die klinische Xanthomskala ist eine 5-Punkte-Skala: 0 = kein, 1 = minimal, 2 = moderat, 3 = entstellend, 4 = behindernd. Datenbasis: Sicherheitspopulation Quelle: ICONIC Studienbericht [11] Table 4-4 und Appendix 8.1 Table 14.1.3.1, Table 14.2.1.1 und Table 14.2.26.1						
ItchRO = Itch Reported Outcome; KI = Konfidenzintervall; Max = Maximum; Min = Minimum; MRX = Maralixibat-Chlorid; MW = Mittelwert; Obs = Observer; SD = Standardabweichung						

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen: Laboruntersuchungen zu Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	ICONIC					
Zeitraum	Open-Label Phase (Tag 1 bis Woche 18)	Randomisierte Absetzungsphase (Woche 19 bis 22)		Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis 48)	Langzeit-erweiterung (Woche > 48)	
Behandlung	MRX	MRX	Placebo	MRX	MRX	
N	31	13	16	29	23	
Serum-Gallensäure, in µmol/l						
n	31	13	16	29	23	
MW	283,43	317,97	249,56	280,23	246,89	
SD	210,569	233,671	196,804	212,952	203,319	
Median	275,64	335,41	195,81	275,64	203,66	
Min; Max	20,2; 748,5	30,9; 748,5	20,2; 583,4	20,2; 748,5	20,2; 657,4	
Alkalische Phosphatase, in U/l						
n	31	13	16	29	23	
MW	601,3	637,5	585,1	608,6	560,3	
SD	274,77	386,00	169,18	282,65	178,20	
Median	540,0	490,0	540,5	540,0	490,0	

Studie	ICONIC					
Zeitraum	Open-Label Phase (Tag 1 bis Woche 18)	Randomisierte Absetzungsphase (Woche 19 bis 22)		Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis 48)	Langzeit-erweiterung (Woche > 48)	
Behandlung	MRX	MRX	Placebo	MRX	MRX	
Min; Max	246; 1801	246; 1801	331; 890	246; 1801	246; 890	
Alanin-Aminotransferase, in U/l						
n	31	13	16	29	23	
MW	181,0	217,8	147,0	178,7	182,6	
SD	108,56	149,93	54,60	111,86	123,52	
Median	171,0	196,0	143,5	164,0	164,0	
Min; Max	41; 626	41; 626	54; 249	41; 626	41; 626	
Aspartat-Aminotransferase, in U/l						
n	31	13	16	29	23	
MW	167,7	172,4	146,8	158,2	155,7	
SD	75,87	76,12	61,34	68,32	72,38	
Median	161,0	183,0	135,0	158,0	158,0	
Min; Max	32; 350	52; 350	32; 296	32; 350	32; 350	
Gamma-Glutamyltransferase, in U/l						
n	31	13	16	29	23	
MW	508,4	613,9	404,0	498,1	408,6	
SD	389,35 (69,93)	482,48 (133,82)	300,19 (75,05)	399,16 (74,12)	278,64 (58,10)	
Median	419,0	463,0	310,5	386,0	354,0	
Min; Max	86; 1545	86; 1545	99; 1021	86; 1545	86; 1021	
Gesamtbilirubin, in mg/dl						
n	31	13	16	29	23	
MW	6,09	6,52	4,83	5,59	4,09	
SD	5,781	6,571	4,265	5,383	3,947	
Median	4,60	4,60	2,85	3,80	1,90	
Min; Max	0,4; 20,5	0,5; 20,5	0,4; 13,4	0,4; 20,5	0,4; 13,4	
Direktes Bilirubin, in mg/dl						
n	31	13	16	29	23	
MW	4,57	4,69	4,04	4,33	3,44	
SD	3,666	3,795	3,591	3,632	3,362	
Median	4,10	4,10	2,70	3,60	1,80	
Min; Max	0,2; 10,0	0,2; 10,0	0,2; 10,0	0,2; 10,0	0,2; 10,0	

Studie	ICONIC					
Zeitraum	Open-Label Phase (Tag 1 bis Woche 18)	Randomisierte Absetzungsphase (Woche 19 bis 22)		Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis 48)	Langzeit-erweiterung (Woche > 48)	
Behandlung	MRX	MRX	Placebo	MRX	MRX	
Cholesterol, in mg/dl						
n	31	13	16	29	23	
MW	512,1	557,3	461,0	504,2	417,3	
SD	419,82 (75,40)	552,49 (153,23)	317,87 (79,47)	432,81 (80,37)	273,51 (57,03)	
Median	327,0	324,0	353,0	324,0	319,0	
Min; Max	138; 2050	183; 2050	138; 1425	138; 2050	138; 1425	
LDL-Cholesterol, in mg/dl						
n	31	13	16	29	23	
MW	184,9	172,5	195,7	185,3	185,7	
SD	58,37 (10,48)	54,56 (15,13)	64,48 (16,12)	60,34 (11,20)	62,63 (13,06)	
Median	178,0	178,0	194,5	178,0	178,0	
Min; Max	73; 376	73; 255	98; 376	73; 376	73; 376	
7-Alpha-hydroxy-4-cholesten-3-on (C4), in ng/ml						
n	31	13	16	29	23	
MW	10,32	14,77	6,53	10,22	7,05	
SD	14,660 (2,633)	19,874 (5,512)	8,728 (2,182)	15,082 (2,801)	7,545 (1,573)	
Median	4,50	7,60	2,90	4,00	3,50	
Min; Max	0,2; 63,0	1,4; 63,0	0,2; 26,8	0,2; 63,0	0,2; 26,8	
Für Konzentrationen des direkten Bilirubins, die als über der maximalen Quantifizierungsgrenze berichtet sind, wurde das maximale Quantifizierungslimit als der Analysewert verwendet. Für Laborwerte, die als weniger als das untere Quantifizierungslimit berichtet werden, wurde die Hälfte des unteren Quantifizierungslimits in der Analyse verwendet. Datenbasis: Sicherheitspopulation Quelle: ICONIC Studienbericht [11] Table 4-5 und Appendix 8.1 Table 14.1.3.1						
Max = Maximum; Min = Minimum; MRX = Maralixibat-Chlorid; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung						

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen: Exposition gegenüber der Studienmedikation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	ICONIC						
Zeitraum	Open-Label Phase (Tag 1 bis Woche 18)	Randomisierte Absetzungsphase (Woche 19 bis 22)		Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis 48)	Langzeit-erweiterung (Woche > 48)		Gesamt
Behandlung	MRX QD	MRX QD	Placebo	MRX QD	MRX QD	MRX BID ^a	MRX
N	31	13	16	29	23	15	31
Durchschnittliche tägliche Dosis, in µg/kg/Tag							
n	31	13	0	29	23	15	31
MW	302,9	398,9	--	366,4	385,0	763,2	439,8
SD	48,38	3,96	--	29,20	15,21	64,29	133,47
Median	318,8	400,0	--	347,8	383,6	786,8	383,2
Min; Max	124; 323	386; 400	--	327; 400	336; 400	540; 792	124; 603
Gesamte Arzneimittlexposition, in µg/kg							
n	31	13	0	29	23	15	31
MW	37805,1	11938,5	--	66712,2	153524,1	546994,7	483799,6
SD	9071,15	1656,07	--	8042,39	76034,94	171012,57	366040,49
Median	40173,0	11200,0	--	66573,0	160875,0	587920,0	273633,0
Min; Max	4573; 43113	10000; 16000	--	46400; 81200	2000; 366575	14580; 669220	4573; 946003
Behandlungsdauer, in Tagen							
n	31	13	16	29	23	15	31
MW	121,4	29,9	29,1	182,1	404,5	702,4	944,3
SD	22,54	4,09	2,94	15,44	211,70	215,76	587,07
Median	126,0	28,0	28,0	185,0	412,0	752,0	714,0
Min; Max	37; 135	25; 40	25; 35	116; 203	5; 979	27; 845	37; 1593
a: Nach Woche 100 konnten Patienten, deren sBA sich nicht normalisiert hatte und/oder deren ItchRO(Obs)-Score ≥ 1,5 war, eine MRX-Dosis von bis zu 800 µg/kg/Tag erhalten. Datenbasis: Sicherheitspopulation Quelle: ICONIC Studienbericht [11] Table 4-6 und Appendix 8.1 Table 14.3.1							
BID = zweimal täglich; ItchRO = Itch Reported Outcome; MRX = Maralixibat-Chlorid; MW = Mittelwert; Obs = Observer; sBA = Serum-Gallensäure; SD = Standardabweichung; QD = einmal täglich							

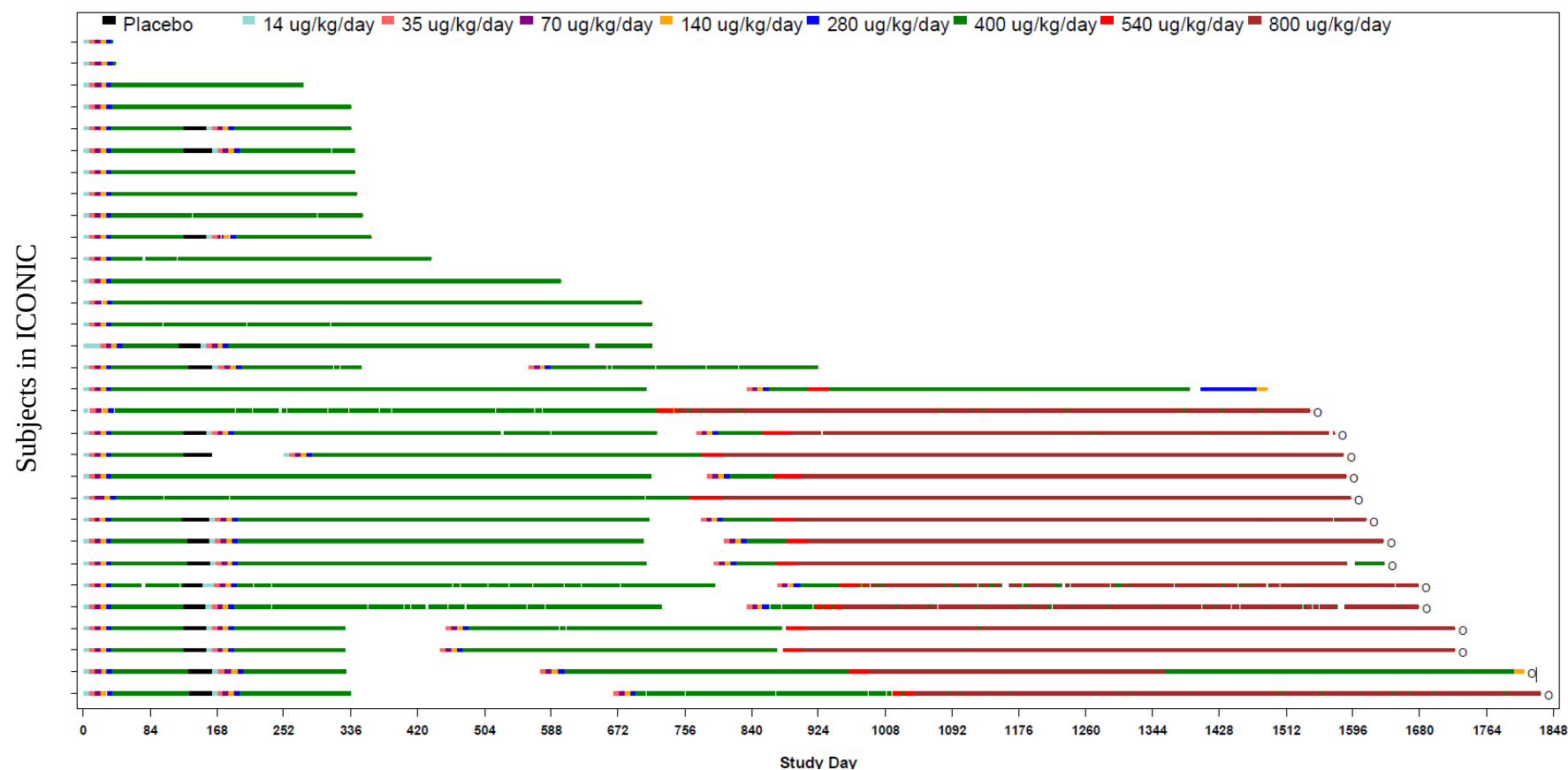


Abbildung 4-4: Exposition gegenüber der Studienmedikation pro Patienten (Sicherheitspopulation) - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Die Behandlungsdaten basieren auf der tatsächlich erhaltenen Dosis. Für Patienten, die zum Stichtag das Studienmedikament erhalten haben, wird als Enddatum der Behandlung der 01.12.2019 für die Darstellung verwendet. Die Patienten sind nach der Gesamtbehandlungsdauer sortiert. Lücken in den Zeilensegmenten bedeuten eine Unterbrechung der Behandlung oder ausgelassene Dosen. O bedeutet, dass der Patient die Behandlung fortsetzt. Quelle: ICONIC Studienbericht [11] Figure 4-1

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Im Folgenden wird die klinische Studie ICONIC hinsichtlich des Designs, patientenrelevanter Endpunkte und der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext zusammenfassend beschrieben.

ICONIC

Die klinische Studie ICONIC ist eine offene Langzeitstudie mit einem doppelblinden randomisierten Placebo-kontrollierten Absetzungszeitraum zu MRX in Patienten mit Alagille-Syndrom (ALGS).

Fragestellung

Die Studienziele bis einschließlich Woche 48 waren die Untersuchung der Langzeitsicherheit und Verträglichkeit von MRX, die Untersuchung der Wirkung von MRX auf die Gallensäurelevel im Serum, auf biochemische Marker der Cholestase und Lebererkrankungen, sowie auf Pruritus und die Untersuchung der Langzeiteffekte von MRX in Kindern mit ALGS.

Ziel der Langzeiterweiterung nach Woche 48 war es, geeigneten Patienten der Studie zu Woche 48 eine Fortsetzung der Studienbehandlung anzubieten, bis sie an einer anderen MRX-Studie teilnehmen konnten, bis MRX kommerziell erhältlich ist oder bis der Sponsor die Entwicklung in dieser Indikation einstellt, je nachdem, was zuerst eintritt. Ziele waren außerdem die Untersuchung eines zweimal täglichen Dosisregimes und der höheren Dosierung von MRX, die Erhebung von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten einschließlich genotypischen Charakteristika in Patienten mit MRX-Langzeittherapie, die Untersuchung des Alpha-Fetoproteinlevels als Marker für hepatozelluläres Karzinom und die Untersuchung der Schmackhaftigkeit der MRX-Formulierung.

Population

Es wurden männliche und weibliche Patienten zwischen 12 Monaten und 18 Jahren (einschließlich) mit einer ALGS-Diagnose basierend auf den in Tabelle 4-15 zusammengefassten diagnostischen Kriterien eingeschlossen, bei denen eine Cholestase nachgewiesen wurde und die im Itch Reported Outcome (ItchRO)-Fragebogen einen durchschnittlichen Tageswert > 2 (0 = kein Pruritus; 4 = sehr schwerer Pruritus) für zwei aufeinander folgende Wochen im Screening-Zeitraum, vor der ersten Dosis der Studienmedikation aufwiesen.

Tabelle 4-15: In der klinischen Studie ICONIC herangezogene ALGS-Diagnosekriterien

ALGS-Familien-vorgeschichte ^a	Rarefizierung	JAGGED1 oder NOTCH2-Mutation	Für die Diagnose benötigte klinische Hauptkriterien ^b
Vorhanden oder nicht vorhanden	Vorhanden	Identifiziert ^c	Jegliches oder kein Merkmal
Keine (Proband)	Nicht vorhanden oder unbekannt	Identifiziert ^c	Ein oder mehrere Merkmale
Keine (Proband)	Vorhanden	Nicht identifiziert	Drei oder mehr Merkmale
Keine (Proband)	Nicht vorhanden oder unbekannt	Nicht identifiziert	Vier oder mehr Merkmale
Vorhanden	Nicht vorhanden oder unbekannt	Identifiziert ^c	Jegliches oder kein Merkmal
Vorhanden	Vorhanden	Nicht identifiziert	Ein oder mehrere Merkmale
Vorhanden	Nicht vorhanden oder unbekannt	Nicht identifiziert	Zwei oder mehr Merkmale
a: ALGS bei einem Verwandten ersten Grades vorhanden b: Klinische Hauptkriterien/-merkmale für ALGS umfassen Cholestase, durchgängige Beteiligung des Herzens, der Nieren, der Gefäße, der Augen, des Skeletts oder charakteristische "Alagille"-Fazies. c: in einem klinischen Labor ALGS = Alagille-Syndrom			

Randomisierung

Es wurden 36 Patienten gescreent und 31 Patienten in die Studie eingeschlossen. Davon beendeten 29 (93,5 %) die Open-Label-Phase und wurden zu Woche 18 für den randomisierten Absetzungszeitraum im Verhältnis 1:1 randomisiert und einer von zwei Behandlungsgruppen zugeteilt: MRX (n = 16) oder Placebo (n = 13).

Die Randomisierung wurde nach den Ansprechkriterien stratifiziert, wobei Ansprechen definiert war als eine ≥ 50 %ige sBA-Reduktion zu Woche 12 oder 18 gegenüber Baseline. Die sBA-Resultate blieben nach der Baseline-Testung verblindet. Geschwister wurden in einer verblindeten Weise demselben Behandlungsarm zugeteilt.

Intervention und Vergleichstherapie

Die in der Studie und im Dossier beschriebenen Dosierungen beziehen sich auf Maralixibat-Chlorid (MRX). Dabei entsprechen 400 µg/kg Maralixibat-Chlorid 380 µg/kg Maralixibat freie Base. Somit entspricht die in der Studie eingesetzte Dosierung MRX 400 µg/kg einmal täglich der in der Fachinformation empfohlenen Zieldosis.[3]

Open-Label-Phase (Woche 1 – 18)

Die Patienten wurden zunächst gemäß des folgenden Dosisescalationsschemas mit MRX behandelt:

- Woche 1: MRX-Chlorid, 14 µg/kg/Tag QD
- Woche 2: MRX-Chlorid, 35 µg/kg/Tag QD
- Woche 3: MRX-Chlorid, 70 µg/kg/Tag QD
- Woche 4: MRX-Chlorid, 140 µg/kg/Tag QD
- Woche 5: MRX-Chlorid, 280 µg/kg/Tag QD
- Woche 6: MRX-Chlorid, 400 µg/kg/Tag QD (bei maximaler täglicher Dosis von 20 mg QD)

Anschließend wurde von Woche 7 bis 18 eine stabile MRX-Chlorid-Dosis von 400 µg/kg/Tag QD oder der höchsten tolerierten Dosis unter 400 µg/kg/Tag verabreicht. Das entspricht einer Dosis von 380 µg/kg/Tag Maralixibat freie Base.

Randomisierte Absetzungsphase (Woche 19 – 22)

Während der randomisierten Absetzungsphase wurden die Patienten für vier Wochen entsprechend der randomisierten Gruppenzuteilung entweder mit MRX oder Placebo behandelt. MRX-Chlorid 400 µg/kg/Tag bzw. die höchste tolerierte Dosis unter 400 µg/kg/Tag oder das entsprechende Placebo wurden einmal täglich verabreicht.

Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 – 48):

Patienten, die in der randomisierten Absetzungsphase Placebo erhielten, kehrten zu der MRX-Dosis zurück, die sie während der ersten Eskalation erhalten hatten. Patienten, die in der randomisierten Absetzungsphase MRX erhielten, erhielten weiterhin die gleiche Dosis MRX und nach Woche 22 erfolgte eine simulierte Dosisescalation, um die Verblindung bezüglich der randomisierten Absetzungsphase aufrechtzuerhalten.

Dosisanpassungen erfolgten bei Bedarf aufgrund von Unverträglichkeiten oder einer Änderung des Körpergewichts der Patienten um $\geq 10\%$ gegenüber Screening.

Die Studiendauer von mindestens 48 Wochen bildet eine Langzeitbehandlung adäquat ab.

*Langzeiterweiterung (Woche > 48):*52 Wochen optionale Follow-up-Behandlungsphase

Patienten, für die Teilnahme an der Follow-up-Behandlungsphase geeignet waren und keine MRX-Dosisunterbrechung oder eine Dosisunterbrechung von < 7 Tagen hatten, erhielten die gleiche MRX-Dosis wie in Woche 48.

Patienten, für die Teilnahme an der Follow-up-Behandlungsphase geeignet waren und eine MRX-Dosisunterbrechung von ≥ 7 Tagen hatten, erhielten eine Dosiseskulation beginnend mit MRX 35 µg/kg/Tag bis maximal 400 µg/kg/Tag bzw. die höchste tolerierte Dosis unter 400 µg/kg/Tag.

Patienten, die nicht an der Follow-up-Behandlungsphase teilnehmen wollten, wurden etwa 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation telefonisch kontaktiert.

Optionale Langzeit-Follow-up-Behandlungsphase

Bei geeigneten Patienten ohne MRX-Dosisunterbrechung oder mit einer Unterbrechung von < 7 kontinuierlichen Tagen mit normalem sBA-Level und/oder einem ItchRO(Obs)-Score < 1,5 wurde die MRX-Dosis und die morgendliche Verabreichung aufrechterhalten.

Geeignete Patienten ohne MRX-Dosisunterbrechung oder mit einer Unterbrechung von < 7 kontinuierlichen Tagen mit sBA-Level über dem Normalwert und/oder ItchRO(Obs)-Score $\geq 1,5$ erhielten eine Nachmittagsdosiseskulation (afternoon dose escalation, ADE) beginnend mit 140 µg/kg für 4 Wochen, gefolgt von der Eskalation bis zur maximal verträglichen MRX-Chlorid-Dosis oder maximal einer Tagesdosis von 400 µg/kg BID, d. h. 800 µg/kg/Tag.

Bei geeigneten Patienten mit einer MRX-Dosisunterbrechung von ≥ 7 Tagen wurde zunächst die MRX-Chlorid-Morgendosis zu 400 µg/kg/Tag oder zur höchsten tolerierten Dosis unter 400 µg/kg/Tag eskaliert. Wenn die Morgendosis von 400 µg/kg bzw. die maximal tolerierte Dosis erreicht war, wurden sBA-Level und ItchRO(Obs)-Score bewertet. Bei normalem sBA-Level und/oder einem ItchRO(Obs)-Score < 1,5 wurde die MRX-Dosis und die morgendliche Verabreichung aufrechterhalten. Bei einem sBA-Level über dem Normalwert und/oder einem ItchRO(Obs)-Score $\geq 1,5$ erfolgte eine Nachmittagsdosiseskulation (afternoon dose escalation, ADE) beginnend mit MRX-Chlorid 140 µg/kg für 4 Wochen, gefolgt von der Eskalation bis zur maximal verträglichen Dosis oder maximal einer Tagesdosis von 400 µg/kg BID, d. h. 800 µg/kg/Tag.

Die Studienmedikation wurde für jeden Patienten individuell in einer zentralen Apotheke basierend auf dem Körpergewicht des Patienten zum Zeitpunkt des Screenings hergestellt. Die Teilnehmer erhielten die Studienmedikation als Lösung mit Traubengeschmack. Die Studienmedikation mit einer zur Verfügung gestellten Spritze verabreicht. Die erste Dosis sollte mindestens 30 Minuten vor der ersten Mahlzeit des Tages und die zweite Dosis gegebenenfalls 30 Minuten vor der Abendmahlzeit eingenommen werden.

Die Patienten konnten MRX so lange erhalten, bis sie an einer anderen MRX-Studie teilnehmen konnten, bis MRX kommerziell erhältlich war oder bis der Sponsor das Programm oder die Entwicklung in dieser Indikation einstellt, je nachdem, was zuerst eintritt.

Begleitende Therapien

Die Patienten durften mindestens 28 Tage vor dem Screening und für die Dauer der Studie keine Gallensäure-bindende Granulate einnehmen.

Die Dosierung und das Dosierungsschema der Begleitmedikationen, die nicht im Protokoll spezifiziert sind, sollten während der ersten 22 Wochen der Studie nicht geändert werden, mit Ausnahme von gewichtsabhängigen Dosisanpassungen und Vitamin-Supplementierungen.

Neue Medikationen zur Behandlung von Juckreiz dürfen während der ersten 22 Wochen der Studie nicht hinzugefügt werden.

Endpunkte

Primärer Endpunkt der Studie war Mittlere Änderung der Nüchtern-sBA-Level zu Woche 22 gegenüber Woche 18 bei Patienten, die zuvor auf die MRX-Behandlung angesprochen hatten, definiert als sBA-Reduktion $\geq 50\%$ zu Woche 12 oder 18 gegenüber Baseline (mITT-Population).

Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren die Änderung zu Woche 22 gegenüber Woche 18 in den Parametern ALT, ALP, Gesamtbilirubin, direktes Bilirubin, Pruritus (gemessen mittels ItchRO[Obs] und ItchRO[Pt]) und die Änderung zu Woche 18 gegenüber Baseline in den Parametern Nüchtern-sBA-Level, ALT, ALP, Gesamtbilirubin, direktes Bilirubin, Pruritus (gemessen mittels ItchRO[Obs] und ItchRO[Pt]). Außerdem wurde die Sicherheit untersucht. Ausführlichere Angaben zu den Studienendpunkten sind in Anhang 4-E dargestellt.

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte werden im vorliegenden Dossier ausgewertet:

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität:

- Pruritus (ITT-Analyseset)
 - Hauptanalyse: Wöchentlicher morgendlicher ItchRO(Obs)-Schweregrad-Score – ITT-Population
 - Sekundäre Analysen:
 - Wöchentlicher morgendlicher ItchRO(Obs)-Schweregrad-Score – Itch Responder
 - Wöchentlicher ItchRO(Obs)-Schweregrad-Score – ITT-Population

- Wöchentliche und 4-wöchentliche morgendliche und abendliche ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores – ITT-Population
- ItchRO(Obs)-Responder – ITT-Population
- Wöchentlicher ItchRO(Pt)-Schweregrad-Score – ITT-Population
- Wöchentlicher morgendlicher ItchRO(Pt)-Schweregrad-Score – ITT-Population
- Klinische Kratzskala – ITT-Population
- Ergänzende Darstellung: Leberfunktion – sBA
- Ergänzende Darstellung: Leberfunktion anhand ALT, ALP, Bilirubin, direktem Bilirubin
- Xanthom (ITT-Analyseset)
 - Klinische Xanthom-Schweregrad-Score – ITT-Population
- Körperliche Entwicklung (ITT-Analyseset)
 - Größe-z-Score – ITT-Population
 - Gewicht-z-Score – ITT-Population
- Eindruck der Änderung (ITT-Analyseset)
 - Patienten-Eindruck der Änderung – PIC – ITT-Population
 - Betreuer-Eindruck der Änderung – CIC – ITT-Population

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Pediatric Quality of Life Inventory – Gesamtscore – ITT-Population
- Pediatric Quality of Life Inventory – multidimensionale Fatigue-Skala – ITT-Population

Unerwünschte Ereignisse (UE)

- Überblick (Jegliche UE; schwere UE [NCI-CTCAE-Grad ≥ 3]; schwerwiegende UE; UE, die zum Behandlungsabbruch führten)
- UE nach MedDRA SOC – mindestens 10 % Inzidenz
- UE nach MedDRA PT – mindestens 10 % Inzidenz

- Schwerwiegende UE nach MedDRA SOC – mindestens 5 % Inzidenz
- Schwerwiegende UE nach MedDRA PT – mindestens 5 % Inzidenz
- Schwere UE nach MedDRA SOC – mindestens 5 % Inzidenz
- Schwere UE nach MedDRA PT – mindestens 5 % Inzidenz
- Therapieabbruch wegen UE nach MedDRA SOC
- Therapieabbruch wegen UE nach MedDRA PT
- Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)

Datenschnitte

Es erfolgte eine Interimsanalyse, nachdem alle Patienten die Studie nach Woche 48 entweder absolviert oder abgebrochen hatten. Für die Interimsanalyse wurde die Studie entblindet. Datenschnitt der Interimsanalyse war der 01. Dezember 2019. Die Darstellung der Wirksamkeitsendpunkte der klinischen Studie ICONIC im Dossier basiert auf diesem Datenschnitt, wie im Interim-CSR dargestellt.

Der Datenschnitt für die finale Analyse war der 21. August 2020. Für diesen Datenschnitt werden die Analysen für die Sicherheitsendpunkte im vorliegenden Dossier dargestellt, da für diese ein längerer Beobachtungszeitraum vorliegt. Die Analysen der Sicherheitsendpunkte für die Interimanalyse liegen im Interim-CSR vom 13. Oktober 2020 vor [42]. Der finale CSR vom 11. November 2020 [11] basiert auf dem Datenbank-Lock vom 21. August 2020.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der klinischen Studie ICONIC sind aufgrund der Studienpopulation und der Intervention auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Über die Einschlusskriterien der Studie ist gewährleistet, dass die Charakteristika der Studienpopulation den Charakteristika der ALGS-Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit cholestatischer Lebererkrankung, die im deutschen Praxisalltag gemäß Fachinformation mit MRX behandelt wird entspricht. Die Intervention erfolgte gemäß Fachinformation mit einer maximalen stabilen Dosis von 400 µg/kg/Tag QD.[3] Die in der Studie durchgeführte Dosisescalation erfolgte in kleineren Schritten und über einen längeren Zeitraum hinweg als in der Fachinformation angegeben.

Die Hintergrund- bzw. begleitenden Therapien, welche die Patienten in der Studie erhielten, entsprechen dem Versorgungsstandard in Deutschland, Gallensäure-bindende Granulate durften jedoch mindestens 28 Tage vor dem Screening und für die Dauer der Studie nicht eingenommen werden.

Die Studie wurde in insgesamt neun Studienzentren in Australien, Großbritannien, Frankreich, Polen, Spanien und Belgien durchgeführt. Die wesentlichen demographischen Kriterien des deutschen Versorgungskontextes wurden erfüllt. So wurde die überwiegende Mehrheit der Patienten in europäischen Studienzentren eingeschlossen.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist damit gegeben.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ICONIC	ja ^a	ja ^a	ja ^a	ja ^a	ja	ja	niedrig
a: Angabe bezieht sich auf die randomisierte Absetzungsphase (Woche 19 – 22).							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie ICONIC weist mit der 4-wöchigen randomisierten Absetzungsphase eine randomisierte Placebo-kontrollierte Phase auf. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die verdeckte Gruppenzuteilung waren gewährleistet. Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen waren gegenüber der Behandlung während der randomisierten Absetzungsphase verblindet. Nachdem alle Patienten die Studie bis Woche 48 vollständig absolviert oder abgebrochen hatten, wurde die Studie für die Interimsanalyse entblindet. In der Open-Label-Phase (Woche 11 – 18), der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 – 48) und während der Langzeiterweiterung (Woche > 48) erhielten alle Patienten MRX und es gab keinen Kontrollarm. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität: Pruritus (ITT-Analyseset)	Morbidität: Xanthom (ITT-Analyseset)	Morbidität: Körperliche Entwicklung (ITT-Analyseset)
ICONIC	ja	ja	ja	ja
Studie	Morbidität: Eindruck der Änderung (ITT-Analyseset)	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse	
ICONIC	ja	ja	ja	

4.3.1.3.1 Endpunktdarstellung – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten

Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten

aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

4.3.1.3.1.1 Endpunkt Mortalität: Gesamtüberleben – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“

Studie	Operationalisierung
ICONIC	Die Mortalität wird anhand der in der Studie aufgetretenen unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten, bestimmt. Dargestellt wird für jede Studienphase die Anzahl der Patienten mit Ereignis und der Anteil dieser Patienten an der Gesamtpopulation. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. Ereignisse, die unter einer Dosis über 400 µg/kg/Tag auftraten, wurden nicht gewertet, da diese Dosiserhöhung nicht der Anwendung von MRX gemäß Fachinformation entspricht.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ICONIC	niedrig	ja ^a	ja ^a	ja	ja	niedrig
a: Angabe bezieht sich auf die randomisierte Absetzungsphase (Woche 19 – 22).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie ICONIC weist mit der 4-wöchigen randomisierten Absetzungsphase eine randomisierte Placebo-kontrollierte Phase auf, bei der die Endpunkterheber gegenüber der Behandlung verblindet waren. In der Open-Label-Phase, der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis 48) und während der Langzeiterweiterung (Woche > 48) erfolgte keine Verblindung und es gab keinen Kontrollarm. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für „Mortalität: Gesamtüberleben“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Open-Label Phase	Randomisierte Absetzungsphase ^a		Nach-Randomisierungs-Phase (Woche >22 bis 48) ^a	Langzeit-erweiterung (Woche >48) ^a
MRX	MRX	Placebo	MRX	MRX
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation, Ereignisse, die unter einer Dosis über 400 µg/kg/Tag auftraten, wurden nicht gewertet. a: Patienten, die die Studie während der Open-Label Phase beendeten, sind nicht enthalten.				
MRX = Maralixibat-Chlorid				

In der klinischen Studie ICONIC traten keine Todesfälle auf.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine Studie vorlag.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der klinischen Studie ICONIC sind aufgrund der Intervention und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Endpunkt Morbidität: Pruritus (ITT-Analyseset) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-21: Operationalisierung von „Pruritus (ITT-Analyseset)“

Studie	Operationalisierung
ICONIC	Pruritus wurde anhand zweier Instrumente des Itch Reported Outcome (ItchRO)-Fragebogens erfasst: Der ItchRO(Obs) wurde als elektronisches Tagebuch von der betreuenden Person (Observer) ausgefüllt. Der ItchRO(Pt) wurde als elektronisches Tagebuch von Kindern im Alter von mindestens 9 Jahren (Alter zum Screening) unabhängig oder von Kindern im Alter von 5 bis 8 Jahren (Alter zum Screening) bei Bedarf mit Unterstützung durch die betreuende Person beantwortet. Von Kindern unter 5 Jahren wird der ItchRO(Pt) nicht ausgefüllt. Die Erhebung des ItchRO(Obs) und des ItchRO(Pt) erfolgt zum Screening, zu Baseline und im Verlauf der Studie zweimal täglich (morgens und abends). Sowohl der morgendliche als auch der abendliche ItchRO-Score kann von 0 bis 4 Punkten reichen, wobei ein höherer Score einen höheren Juckreiz-Schweregrad bedeutet. Der höchste Score des morgendlichen und abendlichen Scores bildet den Tagesscore, der den schlimmsten Juckreiz innerhalb der letzten 24 Stunden abbildet. Als zusätzliche Analyse wird ein täglicher Score als Mittelwert der beiden Scores bestimmt. Wird einer der beiden Scores nicht innerhalb des erlaubten Zeitfensters erhoben, wird der andere berichtete Score als Tagesscore verwendet. Der wöchentliche Score wird als Mittelwert der täglichen Scores in den 7 Tagen vor dem Tag der Visite bestimmt. Liegen weniger als 4 der 7 täglichen Scores in der betreffenden Woche vor, wird der Mittelwert der täglichen Scores der letzten vorherigen Woche mit ausreichender Compliance verwendet (Last Observation Carried Forward). Außerdem wurde Pruritus anhand der klinischen Kratzskala bewertet. Für diese klinische Einschätzung bewertet der Prüfarzt oder ein geeigneter Beauftragter seine Beobachtungen hinsichtlich des Kratzens und der sichtbaren Schäden der Haut aufgrund des Kratzens anhand einer 5-Punkte-Skala. Bei dieser 5-Punkte-Skala entspricht 0 keinen Anzeichen von Kratzern und 4 bedeutet Hautverstümmelung mit Blutungen, Blutergüssen und Narbenbildung. Wann immer möglich, sollte dieselbe Person die Bewertungen zu den Visiten eines Patienten vornehmen. Die Erhebung der Klinker-Kratzskala erfolgt zum Screening, zu Baseline, zu Woche 3, 6, 12, 18, 22, 28, 38, 48 und im Verlauf der Langzeiterweiterung. Für die Veränderung gegenüber Woche 18 wird für jede Behandlungsgruppe der Mittelwert mit SD zu Woche 18 und der Mittelwert mit SD zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt sowie der Mittelwert mit SD der Veränderung gegenüber Woche 18 angegeben. Für den Auswertungszeitpunkt Woche 22 wurde eine zusätzliche Analyse mit Imputation fehlender Werte mittels LOCF durchgeführt. Auf statistische Signifikanz der Veränderung wurde mittels Student's t-Tests getestet. Zudem wurden die beiden Behandlungen MRX und Placebo während der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 – 22) anhand eines gemischten ANCOVA-Modells mit Behandlungsgruppe als festen Effekt und Baseline-Wert als Kovariate verglichen. Für den Auswertungszeitpunkt Woche 22 wurde eine zusätzliche Analyse mit Imputation fehlender Werte mittels LOCF durchgeführt. Dargestellt werden pro Behandlungsgruppe der LS-MW mit SE zu Woche 18, der LS-MW mit SE zum Auswertungszeitpunkt, der LS-MW mit SE der Veränderung zum Auswertungszeitpunkt und die LS-MWD mit 95%-KI sowie der p-Wert. Für die Veränderung gegenüber Baseline wird der Mittelwert mit SD zu Baseline und der Mittelwert mit SD zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt sowie der Mittelwert mit SD der Veränderung gegenüber Baseline angegeben. Für die Auswertungszeitpunkte Woche 18, 22, 48 und 100 wurden zusätzliche Analysen mit Imputation fehlender Werte mittels LOCF

durchgeführt. Auf statistische Signifikanz der Veränderung wurde mittels Student's t-Tests getestet. Die Darstellung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt für die nachfolgend jeweils angegebene Gesamtpopulation, sowie zum einen für diejenigen Patienten innerhalb der Gesamtpopulation, die in der randomisierten Absetzungsphase MRX erhielten und zum anderen für diejenigen Patienten, die in der randomisierten Absetzungsphase Placebo erhielten. Die Veränderung zu Woche 22 wird für die beiden zuvor genannten Teilgruppen, aber nicht für die Gesamtpopulation dargestellt.

Hauptanalyse:

- Wöchentlicher morgendlicher ItchRO(Obs)-Schweregrad-Score – ITT-Population
 - Veränderung in der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 – 22) gegenüber Woche 18
 - Veränderung in der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 – 22) gegenüber Woche 18 – ANCOVA
 - Veränderung im Studienverlauf gegenüber Baseline

Sekundäre Analysen:

- Wöchentlicher morgendlicher ItchRO(Obs)-Schweregrad-Score – Itch Responder
 - Veränderung in der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 – 22) gegenüber Woche 18 – ANCOVA
- Wöchentlicher ItchRO(Obs)-Schweregrad-Score basierend auf dem täglichen Maximum des morgendlichen und abendlichen Scores – ITT-Population
 - Veränderung in der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 – 22) gegenüber Woche 18
 - Veränderung in der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 – 22) gegenüber Woche 18 – ANCOVA
 - Veränderung im Studienverlauf gegenüber Baseline
- Überblick über Veränderung der wöchentlichen und 4-wöchentlichen morgendlichen und abendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores zu Woche 22 gegenüber Woche 18 – ITT-Population
- ItchRO(Obs)-Responder zu Woche 18 und Woche 48 – ITT-Population
- Wöchentlicher ItchRO(Pt)-Schweregrad-Score basierend auf dem täglichen Maximum des morgendlichen und abendlichen Scores – ITT-Population
 - Veränderung in der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 – 22) gegenüber Woche 18
 - Veränderung in der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 – 22) gegenüber Woche 18 – ANCOVA
 - Veränderung im Studienverlauf gegenüber Baseline
- Wöchentlicher morgendlicher ItchRO(Pt)-Schweregrad-Score – ITT-Population
 - Veränderung in der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 – 22) gegenüber Woche 18
 - Veränderung in der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 – 22) gegenüber Woche 18 – ANCOVA
 - Veränderung im Studienverlauf gegenüber Baseline
- Score der Klinker-Kratzskala – ITT-Population
 - Veränderung in der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 – 22) gegenüber Woche 18
 - Veränderung in der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 – 22) gegenüber Woche 18 – ANCOVA
 - Veränderung im Studienverlauf gegenüber Baseline

Ergänzende Darstellung: Leberfunktion – sBA

Gallensäuren im Serum (Serum bile acids, sBA) wurden während der Studie als Cholestase-biomarker zu Baseline, zu den Wochen 12, 18, 22, 48 und während der Langzeiterweiterung als Laboranalyse erhoben. An Studientagen, an denen Blutproben für die Cholestase-biomarker entnommen wurden, mussten die Patienten vor der Blutentnahme mindestens 4 Stunden lang fasten (nur Wasser war erlaubt).

Die Auswertung der Veränderung gegenüber Woche 18 erfolgte auf Grundlage der präspezifizierten mITT-Population. Die mITT-Population umfasst alle eingeschlossenen Patienten, die die Studienbehandlung bis Woche 18 erhielten und zu Woche 12 oder Woche 18 eine Veränderung der sBA gegenüber Baseline $\geq 50\%$ erreichten (sBA-Responder). Es wurden die beiden Behandlungen MRX und Placebo während der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 – 22) bezüglich der Veränderung zu Woche 22 gegenüber Woche 18 anhand eines gemischten ANCOVA-Modells mit Behandlungsgruppe als festen Effekt und Baseline-Wert als Kovariate verglichen. Dargestellt werden pro Behandlungsgruppe der LS-MW mit SE zu Woche 18, der LS-MW mit SE zum Auswertungszeitpunkt, der LS-MW mit SE der Veränderung zum Auswertungszeitpunkt und die LS-MWD mit 95%-KI sowie der p-Wert.

Für die Veränderung gegenüber Baseline wird der Mittelwert mit SD zu Baseline und der Mittelwert mit SD zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt sowie der Mittelwert mit SD der Veränderung gegenüber Baseline angegeben. Für die Auswertungszeitpunkte Woche 18, 48 und 100 wurden zusätzliche Analysen mit Imputation fehlender Werte mittels LOCF durchgeführt. Auf statistische Signifikanz der Veränderung wurde mittels Student's t-Tests getestet. Die Darstellung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt für die gesamte ITT-Population, sowie zum einen für diejenigen Patienten innerhalb der Gesamtpopulation, die in der randomisierten Absetzungsphase MRX erhielten und zum anderen für diejenigen Patienten, die in der randomisierten Absetzungsphase Placebo erhielten. Die Veränderung zu Woche 22 wird für die beiden zuvor genannten Teilgruppen, aber nicht für die Gesamtpopulation dargestellt.

Ergänzende Darstellung: Leberfunktion anhand Alaninaminotransferase (ALT), alkalischer Phosphatase (ALP), Bilirubin, direktem Bilirubin

ALT, ALP, Bilirubin und direktes Bilirubin wurden während der Studie im Rahmen der klinischen Chemie zum Screening, zu Baseline, zu den Wochen 3, 6, 12, 18, 22, 28, 38, 48 und während der Langzeiterweiterung als Laboranalysen erhoben.

Für die Veränderung gegenüber Woche 18 wird für jede Behandlungsgruppe der Mittelwert mit SD zu Woche 18 und der Mittelwert mit SD zu Woche 22 sowie der Mittelwert mit SD der Veränderung gegenüber Woche 18 angegeben. Auf statistische Signifikanz der Veränderung wurde mittels Student's t-Tests getestet.

Für die Veränderung gegenüber Baseline wird der Mittelwert mit SD zu Baseline und der Mittelwert mit SD zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt sowie der Mittelwert mit SD der Veränderung gegenüber Baseline angegeben. Die Darstellung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt für die gesamte ITT-Population, sowie zum einen für diejenigen Patienten innerhalb der Gesamtpopulation, die in der randomisierten Absetzungsphase MRX erhielten und zum anderen für diejenigen Patienten, die in der randomisierten Absetzungsphase Placebo erhielten. Die Veränderung zu Woche 22 wird für die beiden zuvor genannten Teilgruppen, aber nicht für die Gesamtpopulation dargestellt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Pruritus in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ICONIC	niedrig	ja ^a	ja ^a	ja	ja	niedrig
a: Angabe bezieht sich auf die randomisierte Absetzungsphase (Woche 19 – 22).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie ICONIC weist mit der 4-wöchigen randomisierten Absetzungsphase eine randomisierte Placebo-kontrollierte Phase auf, bei der die Endpunkterheber gegenüber der Behandlung verblindet waren. In der Open-Label-Phase, der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis 48) und während der Langzeiterweiterung (Woche > 48) erfolgte keine Verblindung und es gab keinen Kontrollarm. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Pruritus für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Wöchentlicher morgendlicher ItchRO(Obs)-Schweregrad-Score – ITT-Population

Tabelle 4-23: Ergebnisse für „Morbidity: Pruritus – Veränderung des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Woche 18“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: ICONIC	MRX				Placebo			
Zeitpunkt	N	MW (SD) zu Woche 18	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^a	N	MW (SD) zu Woche 18	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^a
Veränderung des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Woche 18								
Woche 19	11	1,297 (0,8640) (N=13)	1,639 (1,1558)	0,198 (0,5296) 0,2436	15	1,127 (0,8489) (N=16)	1,467 (1,0984)	0,443 (0,5279) 0,0059
Woche 20	13	1,297 (0,8640)	1,557 (1,0618)	0,260 (0,4512) 0,0598	16	1,127 (0,8489)	2,154 (1,0286)	1,027 (0,7287) <0,0001
Woche 21	13	1,297 (0,8640)	1,482 (1,1668)	0,185 (0,6257) 0,3075	16	1,127 (0,8489)	2,728 (0,8588)	1,600 (0,8939) <0,0001
Woche 22	12	1,297 (0,8640) (N=13)	1,380 (0,9303)	0,201 (0,7551) 0,3754	16	1,127 (0,8489)	2,839 (0,8506)	1,712 (1,0054) <0,0001
Woche 22 (LOCF)	13	1,297 (0,8640)	1,571 (1,1249)	0,274 (0,7687) 0,2233	16	1,127 (0,8489)	2,839 (0,8506)	1,712 (1,0054) <0,0001
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. a: p-Wert des Student's t-Tests auf statistisch signifikante Veränderung Quelle: ICONIC Studienbericht [11] Appendix 8.1 Table 14.2.1.1								
ItchRO = Itch Reported Outcome; ITT = Intention-to-treat; MRX = Maralixibat-Chlorid; MW = Mittelwert; Obs = Observer; SD = Standardabweichung								

In der ITT-Population der klinischen Studie ICONIC wurde während der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 bis 22) in der Placebo-Gruppe eine statistisch signifikante Erhöhung (Verschlechterung) des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores beobachtet, während in der MRX-Gruppe im gleichen Zeitraum keine statistisch signifikante Veränderung gegenüber Woche 18 auftrat. Zu Woche 22 ergab sich in der Placebo-Gruppe eine Erhöhung gegenüber Woche 18 um 1,712 Punkte (LOCF; $p < 0,0001$), in der MRX-Gruppe betrug die Veränderung 0,274 Punkte (LOCF; $p = 0,2233$).

Tabelle 4-24: Ergebnisse für „Morbidity: Pruritus – Veränderung des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Woche 18 – ANCOVA“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: ICONIC	MRX				Placebo				MRX vs. Placebo
Zeit- punkt	N	LS-MW (SE) zu Woche 18	LS-MW (SE) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE) Verän- derung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	LS-MW (SE) zu Woche 18	LS-MW (SE) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE) Verän- derung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	LS-MWD [95-%- KI] p-Wert ^a
Veränderung des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Woche 18									
Woche 19	11	1,305 (0,2372) (N=13)	1,685 (0,3271)	0,132 (0,1515)	15	1,120 (0,2138) (N=16)	1,434 (0,2799)	0,491 (0,1290)	-0,358 [-0,777; 0,060] 0,0899
Woche 20	13	1,305 (0,2372)	1,575 (0,2767)	0,262 (0,1759)	16	1,120 (0,2138)	2,139 (0,2493)	1,025 (0,1585)	-0,763 [-1,251; -0,275] 0,0035
Woche 21	13	1,305 (0,2372)	1,498 (0,2707)	0,206 (0,2158)	16	1,120 (0,2138)	2,715 (0,2440)	1,583 (0,1944)	-1,377 [-1,975; -0,778] <0,0001
Woche 22	12	1,305 (0,2372) (N=13)	1,396 (0,2587)	0,217 (0,2345)	16	1,120 (0,2138)	2,827 (0,2238)	1,700 (0,2031)	-1,483 [-2,122; -0,844] <0,0001
Woche 22 (LOCF)	13	1,305 (0,2372)	1,583 (0,2683)	0,312 (0,2379)	16	1,120 (0,2138)	2,829 (0,2418)	1,681 (0,2143)	-1,370 [-2,030; -0,710] 0,0002
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. a: p-Wert aus dem gemischten ANCOVA-Modell mit Behandlungsgruppe als festen Effekt und Baseline-Wert als Kovariate. Quelle: ICONIC Studienbericht [11] Appendix 8.1 Table 14.2.1.2									
ANCOVA = Kovarianzanalyse; ItchRO = Itch Reported Outcome; KI = Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwertdifferenz; ITT = Intention-to-treat; MRX = Maralixibat-Chlorid; Obs = Observer; SD = Standardabweichung									

Die ANCOVA ergab, dass in der ITT-Population der klinischen Studie ICONIC während der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 bis 22) ab Woche 20 die Erhöhung (Verschlechterung) des LS-MW des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Woche 18 in der Placebo-Gruppe statistisch signifikant größer war als in der MRX-Gruppe. Zu Woche 22 betrug die LS-MWD –1,370 Punkte (LOCF; 95-%-KI: [–2,030; –0,710]; p = 0,0002).

Tabelle 4-25: Ergebnisse für „Morbidity: Pruritus – Veränderung des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline“ aus der klinischen Studie ICONIC.

Studie: ICONIC	Gesamt ^a			MRX ^b			Placebo ^c		
Zeitpunkt	N	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	MW (SD) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	MW (SD) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	MW (SD) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt p-Wert ^d
Baseline	31	2,909 (0,5480)	n/a	13	2,879 (0,5378)	n/a	16	2,930 (0,5592)	n/a
Veränderung des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline in der Open-Label-Phase (Woche 1 – 18)									
Woche 3	31	2,187 (0,8625)	-0,722 (0,7859) <0,0001	13	2,046 (0,7854)	-0,833 (0,7597) 0,0019	16	2,342 (0,9552)	-0,588 (0,7577) 0,0073
Woche 6	31	1,835 (0,8186)	-1,074 (0,8055) <0,0001	13	1,921 (0,8709)	-0,958 (0,8884) 0,0022	16	1,796 (0,8469)	-1,134 (0,7670) <0,0001
Woche 12	29	1,352 (0,8549)	-1,555 (0,9615) <0,0001	13	1,372 (0,8433)	-1,507 (0,9531) <0,0001	16	1,336 (0,8915)	-1,594 (0,9977) <0,0001
Woche 18	29	1,203 (0,8446)	-1,704 (0,9114) <0,0001	13	1,297 (0,8640)	-1,582 (1,0082) 0,0001	16	1,127 (0,8489)	-1,803 (0,8451) <0,0001
Woche 18 (LOCF)	31	1,224 (0,8213)	-1,685 (0,9095) <0,0001	13	1,297 (0,8640)	-1,582 (1,0082) 0,0001	16	1,127 (0,8489)	-1,803 (0,8451) <0,0001
Veränderung des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline in der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 – 22)									
Woche 19	n/a	n/a	n/a	11	1,639 (1,1558)	-1,166 (1,0521) 0,0043	15	1,467 (1,0984)	-1,458 (1,0924) 0,0001
Woche 20	n/a	n/a	n/a	13	1,557 (1,0618)	-1,322 (1,1089) 0,0010	16	2,154 (1,0286)	-0,776 (0,8952) 0,0035
Woche 21	n/a	n/a	n/a	13	1,482 (1,1668)	-1,397 (1,1885) 0,0011	16	2,728 (0,8588)	-0,202 (0,7872) 0,3201
Woche 22	n/a	n/a	n/a	12	1,380 (0,9303)	-1,434 (1,1924) 0,0016	16	2,839 (0,8506)	-0,091 (0,7570) 0,6384
Woche 22 (LOCF)	n/a	n/a	n/a	13	1,571 (1,1249)	-1,309 (1,2273) 0,0023	16	2,839 (0,8506)	-0,091 (0,7570) 0,6384

Studie: ICONIC	Gesamt ^a			MRX ^b			Placebo ^c		
Zeitpunkt	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d
Veränderung des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline in der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis Woche 48)									
Woche 28	28	1,249 (1,0049)	-1,655 (1,0729) <0,0001	13	1,240 (1,1211)	-1,640 (1,1659) 0,0003	15	1,257 (0,9328)	-1,669 (1,0269) <0,0001
Woche 38	29	1,262 (1,0213)	-1,645 (1,1288) <0,0001	13	1,392 (1,1870)	-1,487 (1,3214) 0,0016	16	1,156 (0,8906)	-1,774 (0,9708) <0,0001
Woche 48	28	1,279 (1,1396)	-1,620 (1,2999) <0,0001	12	1,478 (1,3647)	-1,379 (1,5604) 0,0108	16	1,130 (0,9573)	-1,800 (1,0841) <0,0001
Woche 48 (LOCF)	29	1,329 (1,1592)	-1,579 (1,3023) <0,0001	13	1,595 (1,3732)	-1,284 (1,5328) 0,0106	16	1,112 (0,9426)	-1,818 (1,0723) <0,0001
Veränderung des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline in der Langzeiterweiterung (Woche > 48)									
Woche 62	13	0,604 (0,6679)	-2,187 (0,9709) <0,0001	6	0,333 (0,4107)	-2,512 (0,8811) 0,0009	7	0,837 (0,7843)	-1,908 (1,0208) 0,0026
Woche 74	11	0,772 (0,9753)	-1,920 (1,0851) 0,0002	4	0,814 (1,1834)	-1,930 (1,3007) 0,0592	7	0,748 (0,9399)	-1,915 (1,0566) 0,0030
Woche 86	14	0,910 (0,9151)	-1,777 (0,9622) <0,0001	5	1,114 (0,9604)	-1,624 (1,1533) 0,0346	9	0,796 (0,9268)	-1,862 (0,9036) 0,0003
Woche 98	13	0,799 (0,7948)	-1,974 (0,9119) <0,0001	4	1,036 (1,2637)	-1,708 (1,4143) 0,0945	9	0,693 (0,5550)	-2,093 (0,6680) <0,0001
Woche 100 (LOCF)	29	1,165 (1,1740)	-1,742 (1,2983) <0,0001	13	1,511 (1,3819)	-1,368 (1,4882) 0,0062	16	0,885 (0,9258)	-2,046 (1,0747) <0,0001
Woche 108 ^e	5	0,843 (0,7186)	-1,876 (0,4375) 0,0007	0	--	--	5	0,843 (0,7186)	-1,876 (0,4375) 0,0007
Woche 120 ^e	9	0,651 (0,5410)	-2,312 (0,9574) <0,0001	2	0,500 (0,7071)	-2,571 (1,2122) 0,2048	7	0,694 (0,5451)	-2,238 (0,9739) 0,0009
Woche 132 ^e	5	1,276 (1,4243)	-1,481 (1,2998) 0,0635	2	1,583 (2,2392)	-0,976 (1,8519) 0,5922	3	1,071 (1,1802)	-1,817 (1,1133) 0,1056
Woche 144 ^e	9	0,500 (0,7669)	-2,267 (0,7937) <0,0001	3	0,960 (1,2729)	-1,889 (1,3835) 0,1418	6	0,270 (0,3197)	-2,456 (0,3369) <0,0001

Studie: ICONIC	Gesamt ^a			MRX ^b			Placebo ^c		
Zeitpunkt	N	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	MW (SD) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	MW (SD) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	MW (SD) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt p-Wert ^d
Woche 156 ^e	11	0,481 (0,8385)	-2,173 (0,8087) <0,0001	3	1,238 (1,3727)	-1,373 (1,1229) 0,1684	8	0,196 (0,3577)	-2,473 (0,4435) <0,0001
Woche 168 ^e	13	0,448 (0,8790)	-2,343 (1,0517) <0,0001	4	0,964 (1,4160)	-1,851 (1,4999) 0,0902	9	0,218 (0,4631)	-2,562 (0,8004) <0,0001
Woche 180 ^e	11	0,275 (0,4875)	-2,390 (0,6340) <0,0001	2	0,071 (0,1010)	-2,786 (0,9091) 0,1444	9	0,320 (0,5322)	-2,302 (0,5927) <0,0001
Woche 192 ^e	12	0,424 (0,6834)	-2,314 (0,9015) <0,0001	3	1,095 (1,0722)	-1,516 (0,7991) 0,0815	9	0,200 (0,3597)	-2,580 (0,7995) <0,0001
Woche 204 ^e	14	0,455 (0,7706)	-2,320 (0,9922) <0,0001	4	1,036 (1,3061)	-1,780 (1,4115) 0,0860	10	0,223 (0,2818)	-2,537 (0,7589) <0,0001
Woche 216 ^e	13	0,524 (0,8353)	-2,227 (0,9785) <0,0001	3	1,390 (1,2985)	-1,221 (1,0161) 0,1729	10	0,264 (0,4799)	-2,529 (0,7800) <0,0001
Woche 228 ^e	7	0,209 (0,3574)	-2,580 (0,7284) <0,0001	0	--	--	7	0,209 (0,3574)	-2,580 (0,7284) <0,0001
Woche 240 ^e	6	0,694 (0,7822)	-2,179 (1,0018) 0,0031	0	--	--	6	0,694 (0,7822)	-2,179 (1,0018) 0,0031
Woche 252 ^e	2	0,625 (0,1768)	-2,708 (1,1196) 0,1810	0	--	--	2	0,625 (0,1768)	-2,708 (1,1196) 0,1810
Woche 264 ^e	1	0,400	-2,267	0	--	--	1	0,400	-2,267
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. a: Die als „Gesamt“ bezeichnete Patientengruppe umfasst alle Patienten, unabhängig davon, ob sie in der randomisierten Absetzungsphase von Woche 19 bis 22 MRX oder Placebo erhielten. b: Die als „MRX“ bezeichnete Patientengruppe umfasst diejenigen Patienten, die in der Open-Label-Phase, in der randomisierten Absetzungsphase, in der Nach-Randomisierungs-Phase und in der Langzeiterweiterung MRX erhielten. c: Die als „Placebo“ bezeichnete Patientengruppe umfasst diejenigen Patienten, die in der randomisierten Absetzungsphase von Woche 19 bis 22 Placebo und in der Open-Label-Phase, der Nach-Randomisierungs-Phase sowie der Langzeitbeobachtung MRX erhielten. d: p-Wert des Student's t-Tests auf statistisch signifikante Veränderung e: Patienten, deren sBA sich nicht normalisiert hatte und/oder deren ItchRO(Obs)-Score $\geq 1,5$ war, konnten nach Woche 100 eine MRX-Dosis von bis zu 800 µg/kg/Tag erhalten. Quelle: ICONIC Studienbericht [11] Appendix 8.1 Table 14.2.1.1									
ItchRO = Itch Reported Outcome; MRX = Maralixibat-Chlorid; MW = Mittelwert; n/a = nicht zutreffend; Obs = Observer; SD = Standardabweichung									

In der gesamten ITT-Population der klinischen Studie ICONIC wurde während der Open-Label-Phase (Woche 1 bis 18) eine statistisch signifikante Verringerung (Verbesserung) des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores beobachtet. Zu Woche 18 betrug die Verringerung gegenüber Baseline in der Gesamtpopulation 1,685 Punkte (LOCF; $p < 0,0001$), mit vergleichbarem Ausmaß der Verringerung bei separater Auswertung der MRX- und der Placebo-Gruppe. Letztere erhielt während der Open-Label-Phase ebenfalls MRX.

Während der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 – 22) zeigte sich in der MRX-Gruppe weiterhin eine statistisch signifikant geringerer wöchentlicher morgendlicher ItchRO(Obs)-Schweregrad-Score gegenüber Baseline, während in der Placebo-Gruppe, die in diesem Zeitraum Placebo erhielt, in Woche 21 und Woche 22 keine statistisch signifikanten Unterschiede gegenüber Baseline bestanden. Zu Woche 22 betrug die Verringerung gegenüber Baseline in der MRX-Gruppe 1,309 Punkte (LOCF; $p = 0,0023$) und in der Placebo-Gruppe 0,091 Punkte (LOCF; $p = 0,6384$).

In der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis Woche 48) wurde in beiden Behandlungsgruppen die Behandlung mit MRX fortgesetzt. Sowohl in der Gesamtpopulation als auch bei separater Betrachtung der beiden Behandlungsgruppen erreichte das Ausmaß der Verringerung des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline statistische Signifikanz. Zu Woche 48 betrug die Verringerung gegenüber Baseline insgesamt 1,579 Punkte (LOCF; $p < 0,0001$).

In der Langzeiterweiterung war in der Gesamtpopulation die Verringerung des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline zu allen untersuchten Zeitpunkten bis einschließlich Woche 240 mit Ausnahme von Woche 132 statistisch signifikant, ebenso bei alleiniger Betrachtung der Placebo-Gruppe. In der MRX-Gruppe erreichte die Verringerung gegenüber Baseline in den Wochen 62, 86 und 100 (LOCF) statistische Signifikanz. Zu Woche 100 war der wöchentliche morgendliche ItchRO(Obs)-Schweregrad-Score in der Gesamtpopulation um 1,742 Punkte (LOCF; $p < 0,0001$) gegenüber Baseline verringert.

Die Änderung des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline über die ersten 48 Wochen ist in Abbildung 4-5 für die ITT-Population der klinischen Studie ICONIC dargestellt. Abbildung 4-6 zeigt die Änderung des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline über die Dauer der Behandlung für die Zeitpunkte, zu denen alle Teilnehmer der klinischen Studie ICONIC MRX erhielten (d. h. die randomisierte Absetzungsphase von Woche 19 – 22 ist nicht dargestellt).

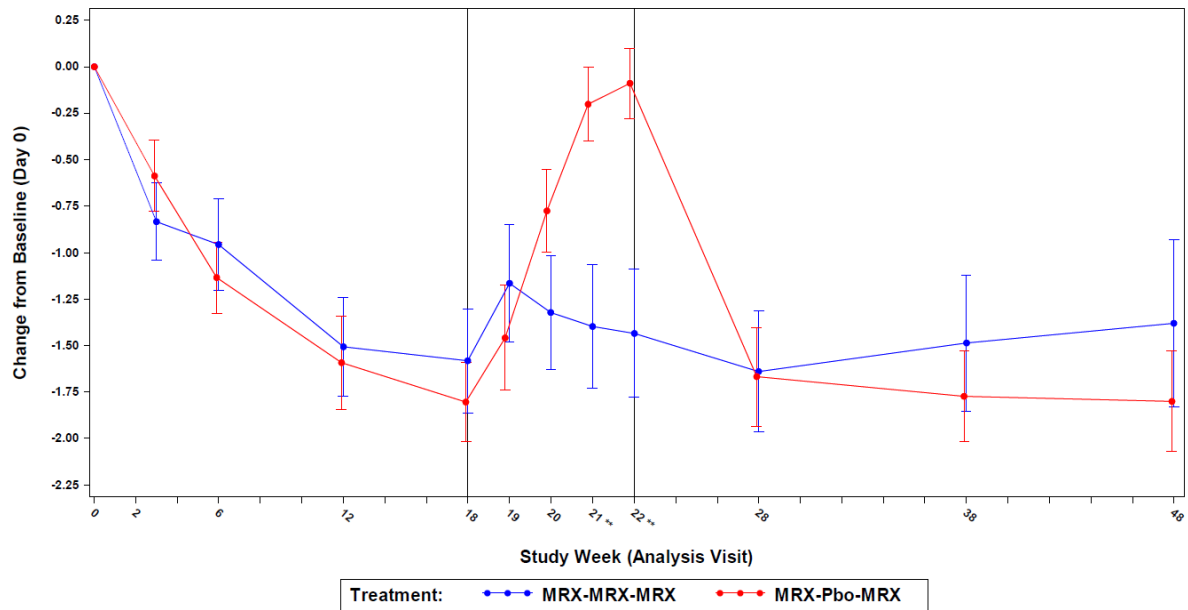


Abbildung 4-5: Mittelwert ($\pm$ SE) der Änderung des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe über die Zeit (bis Woche 48) in der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.

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 [11] Figure 5-3.

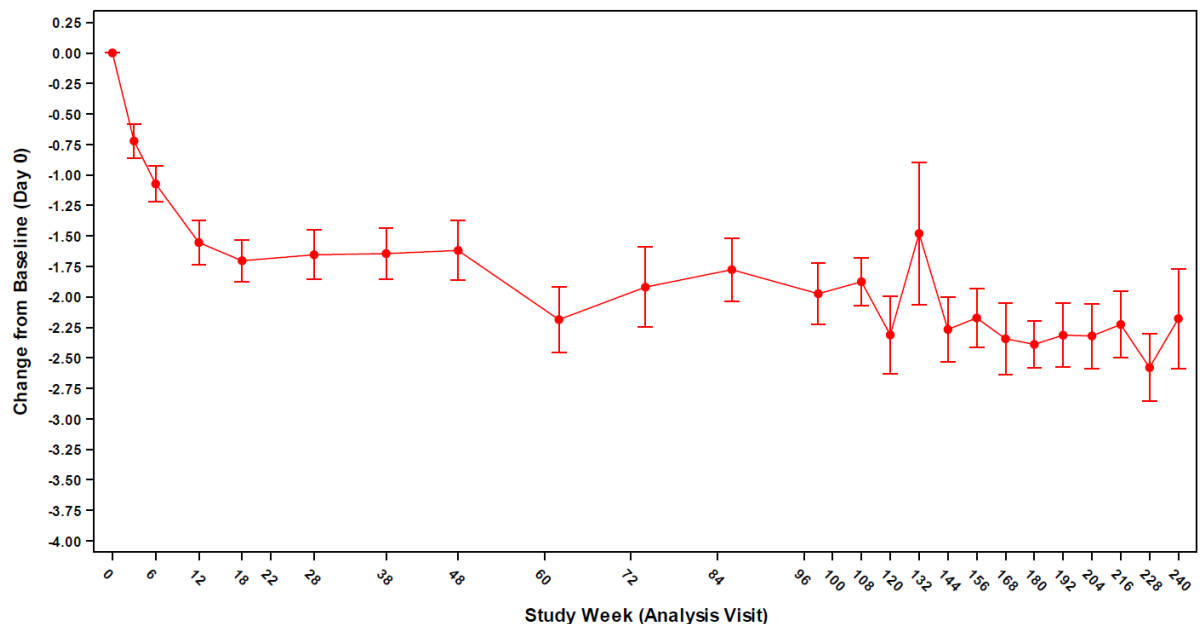


Abbildung 4-6: Mittelwert ($\pm$ SE) der Änderung des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline über die Zeit in der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.

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 [11] Figure 5-4.

Wöchentlicher morgendlicher ItchRO(Obs)-Schweregrad-Score – Itch Responder

Tabelle 4-26: Ergebnisse für „Morbidity: Pruritus – Veränderung des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Woche 18 – ANCOVA“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Itch-Responder.

Studie: ICONIC	MRX				Placebo				MRX vs. Placebo
Zeitpunkt	N	LS-MW (SE) zu Woche 18	LS-MW (SE) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE) Verän- derung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	LS-MW (SE) zu Woche 18	LS-MW (SE) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE) Verän- derung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	LS-MWD [95-%- KI] p-Wert ^a
Veränderung des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Woche 18									
Woche 19	7	0,997 (0,2399) (N=9)	1,244 (0,3860)	0,026 (0,1739)	13	0,866 (0,1996)	1,336 (0,2831)	0,513 (0,1269)	-0,486 [-0,944; -0,028] 0,0388
Woche 20	9	0,997 (0,2399)	1,164 (0,2983)	0,170 (0,2003)	13	0,866 (0,1996)	2,038 (0,2482)	1,171 (0,1665)	-1,001 [-1,547; -0,454] 0,0011
Woche 21	9	0,997 (0,2399)	1,072 (0,2932)	0,105 (0,2602)	13	0,866 (0,1996)	2,618 (0,2440)	1,732 (0,2163)	-1,628 [-2,337; -0,918] 0,0001
Woche 22	9	0,997 (0,2399)	1,134 (0,3077)	0,177 (0,2928)	13	0,866 (0,1996)	2,805 (0,2560)	1,911 (0,2434)	-1,735 [-2,534; -0,936] 0,0002
Woche 22 (LOCF)	9	0,997 (0,2399)	1,134 (0,3077)	0,177 (0,2928)	13	0,866 (0,1996)	2,805 (0,2560)	1,911 (0,2434)	-1,735 [-2,534; -0,936] 0,0002
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Itch-Responder. ItchRO Responder sind definiert als Patienten mit einer Reduktion in der ItchRO-Skala um ≥ 1 Punkt zu Woche 12 oder Woche 18 gegenüber Baseline. a: p-Wert aus dem gemischten ANCOVA-Modell mit Behandlungsgruppe als festen Effekt und Baseline-Wert als Kovariate. Quelle: ICONIC Studienbericht [11] Appendix 8.1 Table 14.2.1.5									
ANCOVA = Kovarianzanalyse; ItchRO = Itch Reported Outcome; KI = Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwertdifferenz; MRX = Maralixibat-Chlorid; Obs = Observer; SD = Standardabweichung									

Bei Betrachtung der Itch-Responder der klinischen Studie ICONIC, d. h. der Patienten mit einer Reduktion in der ItchRO-Skala um ≥ 1 Punkt zu Woche 12 oder Woche 18 gegenüber Baseline,

ergab die ANCOVA, dass während der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 bis 22) die Erhöhung (Verschlechterung) des LS-MW des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Woche 18 in der Placebo-Gruppe statistisch signifikant größer war als in der MRX-Gruppe. Zu Woche 22 betrug die LS-MWD $-1,735$ Punkte (LOCF; 95%-KI: $[-2,534; -0,936]$; $p = 0,0002$).

Wöchentlicher ItchRO(Obs)-Schweregrad-Score – ITT-Population

Tabelle 4-27: Ergebnisse für „Morbidity: Pruritus – Veränderung des wöchentlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Woche 18“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: ICONIC	MRX				Placebo			
Zeitpunkt	N	MW (SD) zu Woche 18	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^a	N	MW (SD) zu Woche 18	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^a
Veränderung des wöchentlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores basierend auf dem täglichen Maximum des morgendlichen und abendlichen Scores gegenüber Woche 18								
Woche 19	12	1,505 (0,8741) (N=13)	1,686 (1,0728)	0,174 (0,5489) 0,2951	15	1,281 (0,9253) (N=16)	1,619 (1,0835)	0,434 (0,5314) 0,0069
Woche 20	13	1,505 (0,8741)	1,681 (0,9779)	0,176 (0,5749) 0,2917	16	1,281 (0,9253)	2,348 (0,9561)	1,067 (0,7411) <0,0001
Woche 21	13	1,505 (0,8741)	1,692 (1,1094)	0,187 (0,6531) 0,3227	16	1,281 (0,9253)	2,923 (0,8973)	1,641 (0,9697) <0,0001
Woche 22	13	1,505 (0,8741)	1,659 (1,0667)	0,154 (0,7201) 0,4560	16	1,281 (0,9253)	3,063 (0,8098)	1,781 (1,0612) <0,0001
Woche 22 (LOCF)	13	1,505 (0,8741)	1,659 (1,0667)	0,154 (0,7201) 0,4560	16	1,281 (0,9253)	3,063 (0,8098)	1,781 (1,0612) <0,0001
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. a: p-Wert des Student's t-Tests auf statistisch signifikante Veränderung Quelle: ICONIC Studienbericht [11] Appendix 8.1 Table 14.2.10.1								
ItchRO = Itch Reported Outcome; ITT = Intention-to-treat; MRX = Maralixibat-Chlorid; MW = Mittelwert; Obs = Observer; SD = Standardabweichung								

In der ITT-Population der klinischen Studie ICONIC wurde während der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 bis 22) in der Placebo-Gruppe eine statistisch signifikante Erhöhung (Verschlechterung) des wöchentlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores, welcher auf dem täglichen Maximum des morgendlichen und abendlichen Scores basierte, beobachtet. Im gleichen Zeitraum trat in der MRX-Gruppe keine statistisch signifikante Veränderung gegenüber Woche 18 auf. Zu Woche 22 ergab sich in der Placebo-Gruppe eine Erhöhung gegenüber Woche 18 um 1,781 Punkte (LOCF; $p < 0,0001$), in der MRX-Gruppe betrug die Veränderung 0,154 Punkte (LOCF; $p = 0,4560$).

Tabelle 4-28: Ergebnisse für „Morbidity: Pruritus – Veränderung des wöchentlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Woche 18 – ANCOVA“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: ICONIC	MRX				Placebo				MRX vs. Placebo
Zeitpunkt	N	LS-MW (SE) zu Woche 18	LS-MW (SE) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE) Verän- derung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	LS-MW (SE) zu Woche 18	LS-MW (SE) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE) Verän- derung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	LS-MWD [95-%- KI] p-Wert ^a
Veränderung des wöchentlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores basierend auf dem täglichen Maximum des morgendlichen und abendlichen Scores gegenüber Woche 18									
Woche 19	12	1,500 (0,2536) (N=13)	1,679 (0,3109)	0,165 (0,1599)	15	1,286 (0,2285) (N=16)	1,625 (0,2780)	0,441 (0,1427)	-0,276 [-0,722; 0,170] 0,2138
Woche 20	13	1,500 (0,2536)	1,668 (0,2634)	0,201 (0,1835)	16	1,286 (0,2285)	2,359 (0,2374)	1,046 (0,1653)	-0,845 [-1,355; -0,336] 0,0021
Woche 21	13	1,500 (0,2536)	1,678 (0,2707)	0,227 (0,2244)	16	1,286 (0,2285)	2,934 (0,2440)	1,609 (0,2021)	-1,381 [-2,005; -0,758] 0,0001
Woche 22	13	1,500 (0,2536)	1,645 (0,2517)	0,215 (0,2305)	16	1,286 (0,2285)	3,074 (0,2268)	1,732 (0,2076)	-1,517 [-2,157; -0,877] <0,0001
Woche 22 (LOCF)	13	1,500 (0,2536)	1,645 (0,2517)	0,215 (0,2305)	16	1,286 (0,2285)	3,074 (0,2268)	1,732 (0,2076)	-1,517 [-2,157; -0,877] <0,0001
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. a: p-Wert aus dem gemischten ANCOVA-Modell mit Behandlungsgruppe als festen Effekt und Baseline-Wert als Kovariate. Quelle: ICONIC Studienbericht [11] Appendix 8.1 Table 14.2.10.2									
ANCOVA = Kovarianzanalyse; ItchRO = Itch Reported Outcome; KI = Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwertdifferenz; ITT = Intention-to-treat; MRX = Maralixibat-Chlorid; Obs = Observer; SD = Standardabweichung									

Die ANCOVA ergab, dass in der ITT-Population der klinischen Studie ICONIC während der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 bis 22) ab Woche 20 die Erhöhung (Verschlechterung) des LS-MW des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Woche 18 in der Placebo-Gruppe statistisch signifikant größer war als in der MRX-Gruppe. Zu Woche 22 betrug die LS-MWD –1,517 Punkte (LOCF; 95-%-KI: [–2,157; –0,877]; $p < 0,0001$).

Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Morbidity: Pruritus – Veränderung des wöchentlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline“ aus der klinischen Studie ICONIC.

Studie: ICONIC	Gesamt ^a			MRX ^b			Placebo ^c		
Zeitpunkt	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d
Baseline	31	3.129 (0.4656)	n/a	13	3.143 (0.4165)	n/a	16	3.098 (0.5157)	n/a
Veränderung des wöchentlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores basierend auf dem täglichen Maximum des morgendlichen und abendlichen Scores gegenüber Baseline in der Open-Label-Phase (Woche 1 – 18)									
Woche 3	31	2.438 (0.7586)	-0.691 (0.7360) <0.0001	13	2.440 (0.6046)	-0.703 (0.5846) 0.0010	16	2.473 (0.8955)	-0.625 (0.8028) 0.0071
Woche 6	31	1.998 (0.7506)	-1.131 (0.7855) <0.0001	13	2.060 (0.7022)	-1.082 (0.7581) 0.0002	16	1.955 (0.8487)	-1.143 (0.8427) <0.0001
Woche 12	29	1.552 (0.8687)	-1.567 (0.9820) <0.0001	13	1.648 (0.8157)	-1.495 (0.9324) <0.0001	16	1.473 (0.9283)	-1.625 (1.0470) <0.0001
Woche 18	29	1.382 (0.8938)	-1.736 (0.9559) <0.0001	13	1.505 (0.8741)	-1.637 (1.0129) <0.0001	16	1.281 (0.9253)	-1.817 (0.9324) <0.0001
Woche 18 (LOCF)	31	1.416 (0.8755)	-1.714 (0.9435) <0.0001	13	1.505 (0.8741)	-1.637 (1.0129) <0.0001	16	1.281 (0.9253)	-1.817 (0.9324) <0.0001
Veränderung des wöchentlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores basierend auf dem täglichen Maximum des morgendlichen und abendlichen Scores gegenüber Baseline in der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 – 22)									
Woche 19	n/a	n/a	n/a	12	1.686 (1.0728)	-1.445 (1.2066) 0.0016	15	1.619 (1.0835)	-1.485 (0.9845) <0.0001
Woche 20	n/a	n/a	n/a	13	1.681 (0.9779)	-1.462 (1.1129) 0.0005	16	2.348 (0.9561)	-0.750 (0.8106) 0.0021
Woche 21	n/a	n/a	n/a	13	1.692 (1.1094)	-1.451 (1.1864) 0.0009	16	2.923 (0.8973)	-0.176 (0.7690) 0.3755
Woche 22	n/a	n/a	n/a	13	1.659 (1.0667)	-1.484 (1.1614) 0.0006	16	3.063 (0.8098)	-0.036 (0.6442) 0.8275
Woche 22 (LOCF)	n/a	n/a	n/a	13	1.659 (1.0667)	-1.484 (1.1614) 0.0006	16	3.063 (0.8098)	-0.036 (0.6442) 0.8275

Studie: ICONIC	Gesamt ^a			MRX ^b			Placebo ^c		
Zeitpunkt	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d
Veränderung des wöchentlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores basierend auf dem täglichen Maximum des morgendlichen und abendlichen Scores gegenüber Baseline in der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis Woche 48)									
Woche 28	28	1,434 (0,9701)	-1,679 (1,1022) <0,0001	13	1,516 (1,0409)	-1,626 (1,1555) 0,0003	15	1,362 (0,9350)	-1,724 (1,0926) <0,0001
Woche 38	29	1,404 (1,0561)	-1,714 (1,1467) <0,0001	13	1,538 (1,2388)	-1,604 (1,2925) 0,0008	16	1,295 (0,9087)	-1,804 (1,0483) <0,0001
Woche 48	28	1,402 (1,1145)	-1,705 (1,2551) <0,0001	12	1,603 (1,3582)	-1,516 (1,4952) 0,0049	16	1,251 (0,9091)	-1,847 (1,0705) <0,0001
Woche 48 (LOCF)	29	1,447 (1,1303)	-1,671 (1,2531) <0,0001	13	1,711 (1,3569)	-1,432 (1,4630) 0,0041	16	1,234 (0,8961)	-1,865 (1,0629) <0,0001
Veränderung des wöchentlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores basierend auf dem täglichen Maximum des morgendlichen und abendlichen Scores gegenüber Baseline in der Langzeiterweiterung (Woche > 48)									
Woche 62	13	0,747 (0,6498)	-2,286 (0,9277) <0,0001	6	0,524 (0,3340)	-2,500 (0,8841) 0,0010	7	0,939 (0,8117)	-2,102 (0,9922) 0,0014
Woche 74	11	0,974 (1,0238)	-1,974 (1,1336) 0,0002	4	1,036 (1,2529)	-1,964 (1,4160) 0,0693	7	0,939 (0,9789)	-1,980 (1,0672) 0,0027
Woche 86	14	1,094 (0,8286)	-1,835 (0,8708) <0,0001	5	1,319 (0,9379)	-1,681 (1,2571) 0,0403	9	0,968 (0,7915)	-1,921 (0,6473) <0,0001
Woche 98	13	0,945 (0,7944)	-2,066 (0,9028) <0,0001	4	1,179 (1,2851)	-1,821 (1,4909) 0,0922	9	0,841 (0,5366)	-2,175 (0,5881) <0,0001
Woche 100 (LOCF)	29	1,310 (1,1399)	-1,808 (1,2222) <0,0001	13	1,659 (1,3408)	-1,484 (1,3943) 0,0024	16	1,026 (0,8918)	-2,072 (1,0332) <0,0001
Woche 108 ^e	5	1,000 (0,7626)	-1,886 (0,5838) 0,0019	0	--	--	5	1,000 (0,7626)	-1,886 (0,5838) 0,0019
Woche 120 ^e	9	0,698 (0,5995)	-2,524 (0,9923) <0,0001	2	0,500 (0,7071)	-2,929 (1,3132) 0,1955	7	0,755 (0,6156)	-2,408 (0,9774) 0,0006
Woche 132 ^e	6	1,446 (1,1419)	-1,625 (1,0136) 0,0111	2	1,571 (2,2223)	-1,286 (1,6162) 0,4626	4	1,384 (0,7151)	-1,795 (0,8524) 0,0245
Woche 144 ^e	9	0,635 (0,7861)	-2,444 (0,8465) <0,0001	3	1,048 (1,3197)	-2,143 (1,4286) 0,1217	6	0,429 (0,3725)	-2,595 (0,4983) <0,0001

Studie: ICONIC	Gesamt ^a			MRX ^b			Placebo ^c		
Zeitpunkt	N	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	MW (SD) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	MW (SD) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	MW (SD) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt p-Wert ^d
Woche 156 ^e	11	0,597 (0,9054)	-2,299 (0,8341) <0,0001	3	1,333 (1,5275)	-1,571 (1,1339) 0,1384	8	0,321 (0,4303)	-2,571 (0,5611) <0,0001
Woche 168 ^e	13	0,516 (0,8778)	-2,527 (1,0125) <0,0001	4	1,071 (1,3477)	-2,071 (1,4070) 0,0603	9	0,270 (0,5023)	-2,730 (0,8032) <0,0001
Woche 180 ^e	11	0,366 (0,5162)	-2,530 (0,7717) <0,0001	2	0,214 (0,3030)	-2,929 (1,3132) 0,1955	9	0,399 (0,5609)	-2,442 (0,6930) <0,0001
Woche 192 ^e	12	0,571 (0,7942)	-2,405 (1,0025) <0,0001	3	1,238 (1,1458)	-1,667 (0,7331) 0,0589	9	0,349 (0,5629)	-2,651 (0,9874) <0,0001
Woche 204 ^e	14	0,612 (0,8652)	-2,418 (1,0741) <0,0001	4	1,286 (1,3041)	-1,857 (1,4238) 0,0798	10	0,343 (0,4819)	-2,643 (0,8915) <0,0001
Woche 216 ^e	15	0,604 (0,8153)	-2,425 (1,0021) <0,0001	4	1,157 (1,2897)	-1,986 (1,4203) 0,0681	11	0,403 (0,5144)	-2,584 (0,8341) <0,0001
Woche 228 ^e	8	0,679 (1,0266)	-2,321 (1,0900) 0,0005	1	3,000	-0,286	7	0,347 (0,4507)	-2,612 (0,7725) 0,0001
Woche 240 ^e	6	0,810 (0,7595)	-2,143 (0,8944) 0,0020	0	--	--	6	0,810 (0,7595)	-2,143 (0,8944) 0,0020
Woche 252 ^e	2	0,857 (0,0000)	-2,571 (0,8081) 0,1392	0	--	--	2	0,857 (0,0000)	-2,571 (0,8081) 0,1392
Woche 264 ^e	1	0,714	-2,143	0	--	--	1	0,714	-2,143
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. a: Die als „Gesamt“ bezeichnete Patientengruppe umfasst alle Patienten, unabhängig davon, ob sie in der randomisierten Absetzungsphase von Woche 19 bis 22 MRX oder Placebo erhielten. b: Die als „MRX“ bezeichnete Patientengruppe umfasst diejenigen Patienten, die in der Open-Label-Phase, in der randomisierten Absetzungsphase, in der Nach-Randomisierungs-Phase und in der Langzeiterweiterung MRX erhielten. c: Die als „Placebo“ bezeichnete Patientengruppe umfasst diejenigen Patienten, die in der randomisierten Absetzungsphase von Woche 19 bis 22 Placebo und in der Open-Label-Phase, der Nach-Randomisierungs-Phase sowie der Langzeitbeobachtung MRX erhielten. d: p-Wert des Student's t-Tests auf statistisch signifikante Veränderung e: Patienten, deren sBA sich nicht normalisiert hatte und/oder deren ItchRO(Obs)-Score $\geq 1,5$ war, konnten nach Woche 100 eine MRX-Dosis von bis zu 800 µg/kg/Tag erhalten. Quelle: ICONIC Studienbericht [11] Appendix 8.1 Table 14.2.10.1									
ItchRO = Itch Reported Outcome; MRX = Maralixibat-Chlorid; MW = Mittelwert; n/a = nicht zutreffend; Obs = Observer; SD = Standardabweichung									

In der gesamten ITT-Population der klinischen Studie ICONIC wurde während der Open-Label-Phase (Woche 1 bis 18) eine statistisch signifikante Verringerung (Verbesserung) des wöchentlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores, welcher auf dem täglichen Maximum des morgendlichen und abendlichen Scores basierte, beobachtet. Zu Woche 18 betrug die Verringerung gegenüber Baseline in der Gesamtpopulation 1,714 Punkte (LOCF; $p < 0,0001$), mit vergleichbarem Ausmaß der Verringerung bei separater Auswertung der MRX- und der Placebo-Gruppe. Letztere erhielt während der Open-Label-Phase ebenfalls MRX.

Während der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 – 22) zeigte sich in der MRX-Gruppe weiterhin eine statistisch signifikant geringerer wöchentlicher ItchRO(Obs)-Schweregrad-Score gegenüber Baseline, während in der Placebo-Gruppe, die in diesem Zeitraum Placebo erhielt, in Woche 21 und Woche 22 keine statistisch signifikanten Unterschiede gegenüber Baseline bestanden. Zu Woche 22 betrug die Verringerung gegenüber Baseline in der MRX-Gruppe 1,484 Punkte (LOCF; $p = 0,0006$) und in der Placebo-Gruppe 0,036 Punkte (LOCF; $p = 0,8275$).

In der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis Woche 48) wurde in beiden Behandlungsgruppen die Behandlung mit MRX fortgesetzt. Sowohl in der Gesamtpopulation als auch bei separater Betrachtung der beiden Behandlungsgruppen erreichte das Ausmaß der Verringerung des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline statistische Signifikanz. Zu Woche 48 betrug die Verringerung gegenüber Baseline insgesamt 1,671 Punkte (LOCF; $p < 0,0001$).

In der Langzeiterweiterung war die Verringerung des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline in der Gesamtpopulation zu allen untersuchten Zeitpunkten bis einschließlich Woche 240 statistisch signifikant, ebenso bei alleiniger Betrachtung der Placebo-Gruppe. In der MRX-Gruppe erreichte die Verringerung des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline in den Wochen 62, 86 und 100 (LOCF) statistische Signifikanz. Zu Woche 100 wurde in der Gesamtpopulation eine Verringerung gegenüber Baseline um 1,808 Punkte (LOCF; $p < 0,0001$) erreicht.

Wöchentliche und 4-wöchentliche morgendliche und abendliche ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores – ITT-Population

Tabelle 4-30: Ergebnisse für „Morbidity: Pruritus – Veränderung mehrerer Variablen des ItchRO(Obs) gegenüber Woche 18 – ANCOVA“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: ICONIC	MRX				Placebo				MRX vs. Placebo
Zeitpunkt	N	LS-MW (SE) zu Woche 18	LS-MW (SE) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE) Verän- derung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	LS-MW (SE) zu Woche 18	LS-MW (SE) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE) Verän- derung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	LS-MWD [95 %- KI] p-Wert ^a
Veränderung des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Woche 18									
Woche 22	12	1.305 (0,2372) (N=13)	1.396 (0,2587)	0,217 (0,2345)	16	1.120 (0,2138)	2.827 (0,2238)	1.700 (0,2031)	-1,483 [-2,122; -0,844] <0,0001
Veränderung des wöchentlichen abendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Woche 18									
Woche 22	13	1,302 (0,2510)	1,527 (0,2350)	0,211 (0,2155)	16	1,104 (0,2258)	2,804 (0,2115)	1,711 (0,1942)	-1,500 [-2,097; -0,902] < 0,0001
Veränderung des 4-wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Woche 18									
Woche 22	13	1,331 (0,2388)	1,579 (0,2548)	0,226 (0,1697)	16	1,280 (0,2150)	2,309 (0,2294)	1,047 (0,1529)	-0,821 [-1,290; -0,351] 0,0013
Veränderung des 4-wöchentlichen abendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Woche 18									
Woche 22	13	1,386 (0,2488)	1,538 (0,2257)	0,078 (0,1572)	16	1,167 (0,2232)	2,170 (0,2024)	1,064 (0,1417)	-0,985 [-1,421; -0,550] < 0,0001
Veränderung des wöchentlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores basierend auf dem täglichen Durchschnitt des morgendlichen und abendlichen Scores gegenüber Woche 18									
Woche 22	13	1,303 (0,2417)	1,551 (0,2435)	0,246 (0,2202)	16	1,109 (0,2176)	2,811 (0,2193)	1,704 (0,1984)	-1,457 [-2,068; -0,847] < 0,0001
Veränderung des wöchentlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores basierend auf dem täglichen Maximum des morgendlichen und abendlichen Scores gegenüber Woche 18									
Woche 22	13	1,500 (0,2536)	1,645 (0,2517)	0,215 (0,2305)	16	1,286 (0,2285)	3,074 (0,2268)	1,732 (0,2076)	-1,517 [-2,157; -0,877] <0,0001
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population a: p-Wert aus dem gemischten ANCOVA-Modell mit Behandlungsgruppe als festen Effekt und Baseline-Wert als Kovariate. Quelle: ICONIC Studienbericht [11] Appendix 8.1 Table 14.2.1.2, Table 14.2.2.2, Table 14.2.3.2, Table 14.2.4.2 und Table 14.2.9.2									

Studie: ICONIC	MRX				Placebo				MRX vs. Placebo
Zeitpunkt	N	LS-MW (SE) zu Woche 18	LS-MW (SE) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE) Verän- derung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	LS-MW (SE) zu Woche 18	LS-MW (SE) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE) Verän- derung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	LS-MWD [95-%- KI] p-Wert ^a
ANCOVA = Kovarianzanalyse; ItchRO = Itch Reported Outcome; KI = Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwertdifferenz; MRX = Maralixibat-Chlorid; Obs = Observer; SD = Standardabweichung									

Der ItchRO(Obs) wurde in der klinischen Studie ICONIC anhand mehrerer Variablen analysiert: dem wöchentlichen morgendlichen und dem wöchentlichen abendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Score, dem 4-wöchentlichen morgendlichen und dem 4-wöchentlichen abendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Score, sowie den wöchentlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores, zum einen basierend auf dem täglichen Durchschnitt des morgendlichen und abendlichen Scores und zum anderen basierend auf dem täglichen Maximum des morgendlichen und abendlichen Scores. Für all diese Variablen ergab die ANOCVA konsistent, dass in der ITT-Population in der letzten Woche der randomisierten Absetzungsphase (Woche 22) die Erhöhung (Verschlechterung) des LS-MW gegenüber Woche 18 in der Placebo-Gruppe statistisch signifikant größer war als in der MRX-Gruppe.

ItchRO(Obs)-Responder – ITT-Population

Tabelle 4-31: Ergebnisse für „Morbidity: Pruritus – ItchRO(Obs)-Responder aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: ICONIC	Gesamt ^a	
Zeitpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)
ItchRO(Obs)-Responder (Veränderung gegenüber Baseline $\geq$ 1,0 Punkte)		
Woche 18	31	21 (67,7)
Woche 48	29	21 (72,4)
ItchRO(Obs)-Responder (Veränderung gegenüber Baseline $\geq$ 1,25 Punkte)		
Woche 18	31	18 (58,1)
Woche 48	29	17 (58,6)
ItchRO(Obs)-Responder (Veränderung gegenüber Baseline $\geq$ 1,33 Punkte)		
Woche 18	31	16 (51,6)
Woche 48	29	16 (55,2)
ItchRO(Obs)-Responder (Veränderung gegenüber Baseline $\geq$ 1,5 Punkte)		
Woche 18	31	16 (51,6)

Studie: ICONIC	Gesamt ^a	
Zeitpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Woche 48	29	15 (51,7)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. a: Die als „Gesamt“ bezeichnete Patientengruppe umfasst alle Patienten, unabhängig davon, ob sie in der randomisierten Absetzungsphase von Woche 19 bis 22 MRX oder Placebo erhielten. Quelle: ICONIC Studienbericht [11] Table 5-6		
MRX = Maralixibat-Chlorid		

Die ItchRO(Obs)-Ansprechrate in der ITT-Population der klinischen Studie ICONIC betrug zu Woche 18 67,7 % bei einer Response-Schwelle von 1,0 Punkten, 58,1 % bei einer Response-Schwelle von 1,25 Punkten, 51,6 % bei einer Responseschwelle von 1,33 Punkten und ebenfalls 51,6 % bei einer Response-Schwelle von 1,5 Punkten. Zu Woche 48 betrugen die entsprechenden Ansprechraten 72,4 %, 58,6 %, 55,2 % und 51,7 %.

Wöchentlicher ItchRO(Pt)-Schweregrad-Score – ITT-Population

Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Morbidity: Pruritus – Veränderung des wöchentlichen ItchRO(Pt)-Schweregrad-Scores gegenüber Woche 18“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: ICONIC		MRX			Placebo			
Zeitpunkt	N	MW (SD) zu Woche 18	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert	N	MW (SD) zu Woche 18	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert
Veränderung des wöchentlichen ItchRO(Pt)-Schweregrad-Scores basierend auf dem täglichen Maximum des morgendlichen und abendlichen Scores gegenüber Woche 18								
Woche 19	5	0,943 (0,6896)	1,129 (0,4913)	0,186 (0,3318) 0,2789	8	0,937 (0,9150) (N=9)	1,205 (1,3121)	0,508 (0,7691) 0,1038
Woche 20	5	0,943 (0,6896)	1,200 (0,3440)	0,257 (0,4673) 0,2859	9	0,937 (0,9150)	2,206 (1,0669)	1,270 (0,7404) 0,0009
Woche 21	5	0,943 (0,6896)	0,914 (0,3860)	-0,029 (0,6578) 0,9273	9	0,937 (0,9150)	2,810 (1,0973)	1,873 (1,1281) 0,0011
Woche 22	5	0,943 (0,6896)	0,800 (0,5496)	-0,143 (0,9636) 0,7569	9	0,937 (0,9150)	2,905 (0,8921)	1,968 (1,2326) 0,0014
Woche 22 (LOCF)	5	0,943 (0,6896)	0,800 (0,5496)	-0,143 (0,9636) 0,7569	9	0,937 (0,9150)	2,905 (0,8921)	1,968 (1,2326) 0,0014
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. a: p-Wert des Student's t-Tests auf statistisch signifikante Veränderung Quelle: ICONIC Studienbericht [11] Appendix 8.1 Table 14.2.16.1								
ItchRO = Itch Reported Outcome; ITT = Intention-to-treat; MRX = Maralixibat-Chlorid; MW = Mittelwert; Pt = Patient; SD = Standardabweichung								

In der ITT-Population der klinischen Studie ICONIC wurde während der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 bis 22) ab Woche 20 in der Placebo-Gruppe eine statistisch signifikante Erhöhung (Verschlechterung) des wöchentlichen ItchRO(Pt)-Schweregrad-Scores, welcher auf dem täglichen Maximum des morgendlichen und abendlichen Scores basierte, beobachtet. In der MRX-Gruppe trat im gleichen Zeitraum keine statistisch signifikante Veränderung gegenüber Woche 18 auf. Zu Woche 22 ergab sich in der Placebo-Gruppe eine Erhöhung gegenüber Woche 18 um 1,968 Punkte (LOCF; $p = 0,0014$), in der MRX-Gruppe betrug die Veränderung $-0,143$ Punkte (LOCF; $p = 0,7569$).

Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Morbidity: Pruritus – Veränderung des wöchentlichen ItchRO(Pt)-Schweregrad-Scores gegenüber Woche 18 – ANCOVA“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: ICONIC	MRX				Placebo				MRX vs. Placebo
Zeit- punkt	N	LS-MW (SE) zu Woche 18	LS-MW (SE) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE) Verän- derung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	LS-MW (SE) zu Woche 18	LS-MW (SE) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE) Verän- derung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	LS-MWD [95-%- KI] p-Wert ^a
Veränderung des wöchentlichen ItchRO(Pt)-Schweregrad-Scores basierend auf dem täglichen Maximum des morgendlichen und abendlichen Scores gegenüber Woche 18									
Woche 19	5	0,958 (0,3957)	1,192 (0,4945)	0,118 (0,2751)	8	0,928 (0,2941) (N=9)	1,165 (0,3895)	0,551 (0,2165)	-0,433 [-1,220; 0,355] 0,2487
Woche 20	5	0,958 (0,3957)	1,219 (0,4169)	0,258 (0,2932)	9	0,928 (0,2941)	2,196 (0,3098)	1,269 (0,2185)	-1,011 [-1,816; -0,206] 0,0184
Woche 21	5	0,958 (0,3957)	0,926 (0,4328)	-0,026 (0,4009)	9	0,928 (0,2941)	2,803 (0,3217)	1,872 (0,2988)	-1,898 [-2,998; -0,797] 0,0030
Woche 22	5	0,958 (0,3957)	0,810 (0,3725)	-0,139 (0,3711)	9	0,928 (0,2941)	2,899 (0,2769)	1,966 (0,2766)	-2,105 [-3,123; -1,086] 0,0008
Woche 22 (LOCF)	5	0,958 (0,3957)	0,810 (0,3725)	-0,139 (0,3711)	9	0,928 (0,2941)	2,899 (0,2769)	1,966 (0,2766)	-2,105 [-3,123; -1,086] 0,0008
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. a: p-Wert aus dem gemischten ANCOVA-Modell mit Behandlungsgruppe als festen Effekt und Baseline-Wert als Kovariate. Quelle: ICONIC Studienbericht [11] Appendix 8.1 Table 14.2.16.2									
ANCOVA = Kovarianzanalyse; ItchRO = Itch Reported Outcome; KI = Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwertdifferenz; ITT = Intention-to-treat; MRX = Maralixibat-Chlorid; Pt = Patient; SD = Standardabweichung									

Die ANCOVA ergab, dass in der ITT-Population der klinischen Studie ICONIC während der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 bis 22) ab Woche 20 die Erhöhung (Verschlechterung) des LS-MW des wöchentlichen ItchRO(Pt)-Schweregrad-Scores gegenüber Woche 18 in der Placebo-Gruppe statistisch signifikant größer war als in der MRX-Gruppe. Zu Woche 22 betrug die LS-MWD –2,105 Punkte (LOCF; 95-%-KI: [–3,123; –1,086]; p = 0,0008).

Tabelle 4-34: Ergebnisse für „Morbidity: Pruritus – Veränderung des wöchentlichen ItchRO(Pt)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline“ aus der klinischen Studie ICONIC.

Studie: ICONIC	Gesamt ^a			MRX ^b			Placebo ^c		
Zeitpunkt	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d
Baseline	14	3,020 (0,5926)	n/a	5	2,914 (0,5402)	n/a	9	3,079 (0,6433)	n/a
Veränderung des wöchentlichen ItchRO(Pt)-Schweregrad-Scores basierend auf dem täglichen Maximum des morgendlichen und abendlichen Scores gegenüber Baseline in der Open-Label-Phase (Woche 1 – 18)									
Woche 3	14	2,167 (0,7928)	-0,854 (0,7846) 0,0013	5	2,029 (0,6806)	-0,886 (0,6010) 0,0301	9	2,243 (0,8782)	-0,836 (0,9048) 0,0242
Woche 6	14	1,628 (0,6524)	-1,393 (0,7798) <0,0001	5	2,043 (0,6300)	-0,871 (0,6153) 0,0340	9	1,397 (0,5704)	-1,683 (0,7312) 0,0001
Woche 12	14	1,012 (0,6743)	-2,009 (0,9141) <0,0001	5	1,114 (0,2748)	-1,800 (0,4695) 0,0010	9	0,955 (0,8312)	-2,124 (1,0979) 0,0004
Woche 18	14	0,939 (0,8134)	-2,082 (0,9554) <0,0001	5	0,943 (0,6896)	-1,971 (0,7382) 0,0040	9	0,937 (0,9150)	-2,143 (1,0950) 0,0004
Woche 18 (LOCF)	14	0,939 (0,8134)	-2,082 (0,9554) <0,0001	5	0,943 (0,6896)	-1,971 (0,7382) 0,0040	9	0,937 (0,9150)	-2,143 (1,0950) 0,0004
Veränderung des wöchentlichen ItchRO(Pt)-Schweregrad-Scores basierend auf dem täglichen Maximum des morgendlichen und abendlichen Scores gegenüber Baseline in der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 – 22)									
Woche 19	n/a	n/a	n/a	5	1,129 (0,4913)	-1,786 (0,5335) 0,0017	8	1,205 (1,3121)	-1,920 (1,3091) 0,0043
Woche 20	n/a	n/a	n/a	5	1,200 (0,3440)	-1,714 (0,4629) 0,0012	9	2,206 (1,0669)	-0,873 (1,2047) 0,0614
Woche 21	n/a	n/a	n/a	5	0,914 (0,3860)	-2,000 (0,5249) 0,0010	9	2,810 (1,0973)	-0,270 (1,2565) 0,5374
Woche 22	n/a	n/a	n/a	5	0,800 (0,5496)	-2,114 (0,8887) 0,0060	9	2,905 (0,8921)	-0,175 (1,0045) 0,6162
Woche 22 (LOCF)	n/a	n/a	n/a	5	0,800 (0,5496)	-2,114 (0,8887) 0,0060	9	2,905 (0,8921)	-0,175 (1,0045) 0,6162

Studie: ICONIC	Gesamt ^a			MRX ^b			Placebo ^c		
Zeitpunkt	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d
Veränderung des wöchentlichen ItchRO(Pt)-Schweregrad-Scores basierend auf dem täglichen Maximum des morgendlichen und abendlichen Scores gegenüber Baseline in der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis Woche 48)									
Woche 28	13	0,934 (0,5428)	-2,044 (0,8794) <0,0001	5	0,829 (0,4091)	-2,086 (0,6896) 0,0025	8	1,000 (0,6297)	-2,018 (1,0257) 0,0008
Woche 38	14	0,849 (0,7614)	-2,172 (0,9491) <0,0001	5	0,462 (0,4046)	-2,452 (0,7982) 0,0024	9	1,063 (0,8455)	-2,016 (1,0337) 0,0004
Woche 48	14	0,757 (0,7495)	-2,264 (0,9247) <0,0001	5	0,376 (0,5001)	-2,538 (0,9325) 0,0037	9	0,968 (0,8043)	-2,111 (0,9389) 0,0001
Woche 48 (LOCF)	14	0,787 (0,7987)	-2,233 (0,9460) <0,0001	5	0,376 (0,5001)	-2,538 (0,9325) 0,0037	9	1,016 (0,8644)	-2,063 (0,9639) 0,0002
Veränderung des wöchentlichen ItchRO(Pt)-Schweregrad-Scores basierend auf dem täglichen Maximum des morgendlichen und abendlichen Scores gegenüber Baseline in der Langzeiterweiterung (Woche > 48)									
Woche 62	7	0,714 (0,6999) (N=10)	-2,184 (1,0024) 0,0012	3	0,571 (0,4738) (N=5)	-2,333 (1,1458) 0,0718	4	0,857 (0,9091) (N=5)	-2,071 (1,0465) 0,0288
Woche 74	6	0,862 (0,8603) (N=9)	-1,659 (1,1904) 0,0190	1	0,619 (0,4364) (N=3)	-1,143	5	0,984 (1,0269) (N=6)	-1,762 (1,3006) 0,0388
Woche 86	6	1,179 (0,6988) (N=8)	-1,571 (0,9856) 0,0113	2	1,238 (0,4124) (N=3)	-1,643 (0,7071) 0,1881	4	1,143 (0,8748) (N=5)	-1,536 (1,2030) 0,0837
Woche 98	8	0,805 (0,4793) (N=11)	-2,107 (0,9313) 0,0004	1	0,929 (0,1010) (N=2)	-1,143	7	0,778 (0,5303) (N=9)	-2,245 (0,9137) 0,0006
Woche 100 (LOCF)	14	0,620 (0,5448) (N=20)	-2,370 (0,9819) <0,0001	5	0,510 (0,4582) (N=7)	-2,400 (0,8415) 0,0031	9	0,679 (0,5951) (N=13)	-2,353 (1,1009) 0,0002
Woche 108 ^e	2	0,952 (0,8371) (N=3)	-2,643 (0,5051) 0,0855	0	--	--	2	0,952 (0,8371) (N=3)	-2,643 (0,5051) 0,0855
Woche 120 ^e	5	0,762 (0,4752) (N=6)	-2,429 (1,1157) 0,0082	1	1,143	-2,000	4	0,686 (0,4886) (N=5)	-2,536 (1,2583) 0,0275
Woche 132 ^e	3	1,107 (0,9210) (N=5)	-1,917 (1,5487) 0,1653	0	0,143 (N=1)	--	3	1,348 (0,8623) (N=4)	-1,917 (1,5487) 0,1653
Woche 144 ^e	3	0,429 (0,2259) (N=5)	-2,381 (0,5408) 0,0168	0	0,429 (N=1)	--	3	0,429 (0,2608) (N=4)	-2,381 (0,5408) 0,0168

Studie: ICONIC	Gesamt ^a			MRX ^b			Placebo ^c		
Zeitpunkt	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d
Woche 156 ^e	7	0,444 (0,4543) (N=9)	-2,347 (0,6744) <0,0001	1	0,571 (0,8081) (N=2)	-2,000	6	0,408 (0,3992) (N=7)	-2,405 (0,7195) 0,0004
Woche 168 ^e	7	0,357 (0,3579) (N=10)	-2,694 (0,7668) <0,0001	1	1,000	-2,143	6	0,286 (0,2945) (N=9)	-2,786 (0,7967) 0,0004
Woche 180 ^e	5	0,274 (0,4699) (N=8)	-2,190 (0,6581) 0,0017	0	0,000 (N=1)	--	5	0,313 (0,4932) (N=7)	-2,190 (0,6581) 0,0017
Woche 192 ^e	7	0,429 (0,6429) (N=9)	-2,469 (1,1300) 0,0012	1	1,143	-2,000	6	0,339 (0,6247) (N=8)	-2,548 (1,2169) 0,0037
Woche 204 ^e	6	0,514 (0,6973) (N=10)	-2,381 (1,2043) 0,0047	1	2,000	-1,143	5	0,349 (0,4903) (N=9)	-2,629 (1,1632) 0,0072
Woche 216 ^e	8	0,517 (0,5397) (N=12)	-2,393 (0,9621) 0,0002	1	0,886 (0,9697) (N=2)	-1,571	7	0,443 (0,4639) (N=10)	-2,510 (0,9754) 0,0005
Woche 228 ^e	4	0,367 (0,5207) (N=7)	-2,786 (0,9221) 0,0091	--	--	--	4	0,367 (0,5207) (N=7)	-2,786 (0,9221) 0,0091
Woche 240 ^e	3	0,833 (0,7846) (N=6)	-2,429 (1,3777) 0,0926	--	--	--	3	0,833 (0,7846) (N=6)	-2,429 (1,3777) 0,0926
Woche 252 ^e	1	0,845 (0,0168) (N=2)	-3,143	--	--	--	1	0,845 (0,0168) (N=2)	-3,143
Woche 264 ^e	1	0,714	--	--	--	--	1	0,714	--
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. a: Die als „Gesamt“ bezeichnete Patientengruppe umfasst alle Patienten, unabhängig davon, ob sie in der randomisierten Absetzungsphase von Woche 19 bis 22 MRX oder Placebo erhielten. b: Die als „MRX“ bezeichnete Patientengruppe umfasst diejenigen Patienten, die in der Open-Label-Phase, in der randomisierten Absetzungsphase, in der Nach-Randomisierungs-Phase und in der Langzeiterweiterung MRX erhielten. c: Die als „Placebo“ bezeichnete Patientengruppe umfasst diejenigen Patienten, die in der randomisierten Absetzungsphase von Woche 19 bis 22 Placebo und in der Open-Label-Phase, der Nach-Randomisierungs-Phase sowie der Langzeitbeobachtung MRX erhielten. d: p-Wert des Student's t-Tests auf statistisch signifikante Veränderung e: Patienten, deren sBA sich nicht normalisiert hatte und/oder deren ItchRO(Obs)-Score $\geq 1,5$ war, konnten nach Woche 100 eine MRX-Dosis von bis zu 800 µg/kg/Tag erhalten. Quelle: ICONIC Studienbericht [11] Appendix 8.1 Table 14.2.16.1									
ItchRO = Itch Reported Outcome; MRX = Maralixibat-Chlorid; MW = Mittelwert; n/a = nicht zutreffend; Pt = Patient; SD = Standardabweichung									

In der gesamten ITT-Population der klinischen Studie ICONIC wurde während der Open-Label-Phase (Woche 1 bis 18) eine statistisch signifikante Verringerung (Verbesserung) des wöchentlichen ItchRO(Pt)-Schweregrad-Scores beobachtet. Zu Woche 18 betrug die Verringerung gegenüber Baseline in der Gesamtpopulation 2,082 Punkte (LOCF; $p < 0,0001$), mit vergleichbarem Ausmaß der Verringerung bei separater Auswertung der MRX- und der Placebo-Gruppe. Letztere erhielt während der Open-Label-Phase ebenfalls MRX.

Während der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 – 22) zeigte sich in der MRX-Gruppe weiterhin eine statistisch signifikant geringerer wöchentlicher ItchRO(Pt)-Schweregrad-Score gegenüber Baseline, während in der Placebo-Gruppe, die in diesem Zeitraum Placebo erhielt, ab Woche 20 keine statistisch signifikanten Unterschiede gegenüber Baseline bestanden. Zu Woche 22 betrug die Verringerung gegenüber Baseline in der MRX-Gruppe 2,114 Punkte (LOCF; $p = 0,0060$) und in der Placebo-Gruppe 0,175 Punkte (LOCF; $p = 0,6162$).

In der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis Woche 48) wurde in beiden Behandlungsgruppen die Behandlung mit MRX fortgesetzt. Sowohl in der Gesamtpopulation als auch bei separater Betrachtung der beiden Behandlungsgruppen erreichte das Ausmaß der Verringerung des wöchentlichen ItchRO(Pt)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline statistische Signifikanz. Zu Woche 48 betrug die Verringerung gegenüber Baseline insgesamt 2,233 Punkte (LOCF; $p < 0,0001$).

In der Langzeiterweiterung war die Verringerung des wöchentlichen ItchRO(Pt)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline in der Gesamtpopulation zu allen untersuchten Zeitpunkten bis einschließlich Woche 228 mit Ausnahme der Wochen 108 und 132 statistisch signifikant, in der Placebo-Gruppe bis einschließlich Woche 228 mit Ausnahme der Wochen 86, 108 und 132. In der MRX-Gruppe erreichte die Verringerung gegenüber Baseline in Woche 100 (LOCF) statistische Signifikanz. Zu Woche 100 war der wöchentliche ItchRO(Pt)-Schweregrad-Score in der Gesamtpopulation um 2,370 Punkte (LOCF; $p < 0,0001$) gegenüber Baseline verringert.

Wöchentlicher morgendlicher ItchRO(Pt)-Schweregrad-Score – ITT-Population

Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Morbidity: Pruritus – Veränderung des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Pt)-Schweregrad-Scores gegenüber Woche 18“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: ICONIC	MRX				Placebo			
Zeitpunkt	N	MW (SD) zu Woche 18	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^a	N	MW (SD) zu Woche 18	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^a
Veränderung des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Pt)-Schweregrad-Scores gegenüber Woche 18								
Woche 19	5	0,771 (0,7600)	0,862 (0,6141)	0,090 (0,3971) 0,6373	8	0,865 (0,8830) (N=9)	1,020 (1,2272)	0,381 (0,7156) 0,1759
Woche 20	5	0,771 (0,7600)	1,086 (0,3130)	0,314 (0,5190) 0,2472	9	0,865 (0,8830)	2,058 (1,1059)	1,194 (0,7227) 0,0011
Woche 21	5	0,771 (0,7600)	0,624 (0,3826)	-0,148 (0,6727) 0,6493	9	0,865 (0,8830)	2,561 (1,0503)	1,696 (1,0932) 0,0016
Woche 22	5	0,771 (0,7600)	0,676 (0,4569)	-0,095 (1,0311) 0,8465	9	0,865 (0,8830)	2,673 (0,9242)	1,808 (1,1367) 0,0014
Woche 22 (LOCF)	5	0,771 (0,7600)	0,676 (0,4569)	-0,095 (1,0311) 0,8465	9	0,865 (0,8830)	2,673 (0,9242)	1,808 (1,1367) 0,0014
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.								
a: p-Wert des Student's t-Tests auf statistisch signifikante Veränderung								
Quelle: ICONIC Studienbericht [11] Appendix 8.1 Table 14.2.11.1								
ItchRO = Itch Reported Outcome; ITT = Intention-to-treat; MRX = Maralixibat-Chlorid; MW = Mittelwert; Pt = Patient; SD = Standardabweichung								

In der ITT-Population der klinischen Studie ICONIC wurde während der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 bis 22) ab Woche 20 in der Placebo-Gruppe eine statistisch signifikante Erhöhung (Verschlechterung) des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Pt)-Schweregrad-Scores beobachtet, während in der MRX-Gruppe im gleichen Zeitraum keine statistisch signifikante Veränderung gegenüber Woche 18 auftrat. Zu Woche 22 ergab sich in der Placebo-Gruppe eine Erhöhung gegenüber Woche 18 um 1,808 Punkte (LOCF; $p = 0,0014$), in der MRX-Gruppe betrug die Veränderung $-0,095$ Punkte (LOCF; $p = 0,8465$).

Tabelle 4-36: Ergebnisse für „Morbidity: Pruritus – Veränderung des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Pt)-Schweregrad-Scores gegenüber Woche 18 – ANCOVA“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: ICONIC	MRX				Placebo				MRX vs. Placebo
Zeitpunkt	N	LS-MW (SE) zu Woche 18	LS-MW (SE) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE) Verän- derung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	LS-MW (SE) zu Woche 18	LS-MW (SE) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE) Verän- derung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	LS-MWD [95-%- KI] p-Wert ^a
Veränderung des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Pt)-Schweregrad-Scores gegenüber Woche 18									
Woche 19	5	0,778 (0,3928)	0,882 (0,4831)	0,066 (0,2757)	8	0,861 (0,2926) (N=9)	1,007 (0,3816)	0,396 (0,2177)	-0,330 [-1,115; 0,454] 0,3705
Woche 20	5	0,778 (0,3928)	1,088 (0,4305)	0,302 (0,2979)	9	0,861 (0,2926)	2,057 (0,3207)	1,201 (0,2220)	-0,899 [-1,717; -0,081] 0,0341
Woche 21	5	0,778 (0,3928)	0,629 (0,4131)	-0,184 (0,3851)	9	0,861 (0,2926)	2,558 (0,3077)	1,717 (0,2869)	-1,901 [-2,959; -0,843] 0,0023
Woche 22	5	0,778 (0,3928)	0,671 (0,3727)	-0,149 (0,3719)	9	0,861 (0,2926)	2,676 (0,2777)	1,839 (0,2771)	-1,988 [-3,009; -0,967] 0,0013
Woche 22 (LOCF)	5	0,778 (0,3928)	0,671 (0,3727)	-0,149 (0,3719)	9	0,861 (0,2926)	2,676 (0,2777)	1,839 (0,2771)	-1,988 [-3,009; -0,967] 0,0013
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. a: p-Wert aus dem gemischten ANCOVA-Modell mit Behandlungsgruppe als festen Effekt und Baseline-Wert als Kovariate. Quelle: ICONIC Studienbericht [11] Appendix 8.1 Table 14.2.11.2									
ANCOVA = Kovarianzanalyse; ItchRO = Itch Reported Outcome; KI = Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwertdifferenz; ITT = Intention-to-treat; MRX = Maralixibat-Chlorid; Pt = Patient; SD = Standardabweichung									

Die ANCOVA ergab, dass in der ITT-Population der klinischen Studie ICONIC während der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 bis 22) ab Woche 20 die Erhöhung (Verschlechterung) des LS-MW des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Pt)-Schweregrad-Scores gegenüber Woche 18 in der Placebo-Gruppe statistisch signifikant größer war als in der MRX-Gruppe. Zu Woche 22 betrug die LS-MWD –1,988 Punkte (LOCF; 95-%-KI: [–3,009; –0,967]; p = 0,0013).

Tabelle 4-37: Ergebnisse für „Morbidity: Pruritus – Veränderung des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Pt)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline“ aus der klinischen Studie ICONIC.

Studie: ICONIC	Gesamt ^a			MRX ^b			Placebo ^c		
Zeitpunkt	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d
Baseline	14	2.903 (0.6616)	n/a	5	2.848 (0.6231)	n/a	9	2.934 (0.7170)	n/a
Veränderung des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Pt)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline in der Open-Label-Phase (Woche 1 – 18)									
Woche 3	14	1,976 (0,9309)	-0,927 (0,8041) 0,0008	5	1,729 (0,7831)	-1,119 (0,6384) 0,0173	9	2,114 (1,0207)	-0,820 (0,9005) 0,0258
Woche 6	14	1,427 (0,6320)	-1,476 (0,7717) <0,0001	5	1,805 (0,6145)	-1,043 (0,6616) 0,0244	9	1,217 (0,5670)	-1,717 (0,7526) 0,0001
Woche 12	14	0,818 (0,6601)	-2,085 (0,8909) <0,0001	5	0,895 (0,4743)	-1,952 (0,5654) 0,0015	9	0,775 (0,7679)	-2,159 (1,0548) 0,0003
Woche 18	14	0,831 (0,8122)	-2,072 (0,9931) <0,0001	5	0,771 (0,7600)	-2,076 (0,8681) 0,0059	9	0,865 (0,8830)	-2,069 (1,1072) 0,0005
Woche 18 (LOCF)	14	0,831 (0,8122)	-2,072 (0,9931) <0,0001	5	0,771 (0,7600)	-2,076 (0,8681) 0,0059	9	0,865 (0,8830)	-2,069 (1,1072) 0,0005
Veränderung des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Pt)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline in der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 – 22)									
Woche 19	n/a	n/a	n/a	5	0,862 (0,6141)	-1,986 (0,6046) 0,0018	8	1,020 (1,2272)	-1,947 (1,3655) 0,0050
Woche 20	n/a	n/a	n/a	5	1,086 (0,3130)	-1,762 (0,5574) 0,0021	9	2,058 (1,1059)	-0,876 (1,3257) 0,0828
Woche 21	n/a	n/a	n/a	5	0,624 (0,3826)	-2,224 (0,6537) 0,0016	9	2,561 (1,0503)	-0,373 (1,2411) 0,3936
Woche 22	n/a	n/a	n/a	5	0,676 (0,4569)	-2,171 (0,9685) 0,0074	9	2,673 (0,9242)	-0,261 (1,1521) 0,5162
Woche 22 (LOCF)	n/a	n/a	n/a	5	0,676 (0,4569)	-2,171 (0,9685) 0,0074	9	2,673 (0,9242)	-0,261 (1,1521) 0,5162

Studie: ICONIC	Gesamt ^a			MRX ^b			Placebo ^c		
Zeitpunkt	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d
Veränderung des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Pt)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline in der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis Woche 48)									
Woche 28	13	0,758 (0,4988)	-2,127 (0,8502) <0,0001	5	0,531 (0,1912)	-2,316 (0,6032) 0,0010	8	0,899 (0,5884)	-2,009 (0,9948) 0,0007
Woche 38	14	0,667 (0,7278)	-2,236 (0,9601) <0,0001	5	0,281 (0,3549)	-2,567 (0,8506) 0,0025	9	0,881 (0,8081)	-2,053 (1,0150) 0,0003
Woche 48	14	0,649 (0,7580)	-2,254 (1,0118) <0,0001	5	0,354 (0,5336)	-2,493 (0,9852) 0,0048	9	0,812 (0,8408)	-2,122 (1,0596) 0,0003
Woche 48 (LOCF)	14	0,618 (0,7193)	-2,285 (0,9911) <0,0001	5	0,354 (0,5336)	-2,493 (0,9852) 0,0048	9	0,765 (0,7942)	-2,169 (1,0338) 0,0002
Veränderung des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Pt)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline in der Langzeiterweiterung (Woche > 48)									
Woche 62	7	0,486 (0,5521) (N=10)	-2,221 (1,0141) 0,0012	3	0,400 (0,4886) (N=5)	-2,460 (1,2656) 0,0780	4	0,571 (0,6547) (N=5)	-2,042 (0,9429) 0,0227
Woche 74	6	0,592 (0,7466) (N=9)	-1,869 (1,1088) 0,0091	1	0,276 (0,2396) (N=3)	-1,714	5	0,750 (0,8827) (N=6)	-1,900 (1,2368) 0,0264
Woche 86	6	0,982 (0,6409) (N=8)	-1,540 (0,9451) 0,0104	2	0,952 (0,2182) (N=3)	-1,571 (0,6061) 0,1695	4	1,000 (0,8330) (N=5)	-1,524 (1,1684) 0,0798
Woche 98	8	0,623 (0,4934) (N=11)	-2,092 (0,9476) 0,0004	1	0,571 (0,6061) (N=2)	-1,143	7	0,635 (0,5075) (N=9)	-2,228 (0,9360) 0,0007
Woche 100 (LOCF)	14	0,450 (0,4437) (N=20)	-2,388 (0,9739) <0,0001	5	0,347 (0,4112) (N=7)	-2,390 (0,9279) 0,0045	9	0,505 (0,4665) (N=13)	-2,386 (1,0539) 0,0001
Woche 108 ^e	2	0,762 (0,7190) (N=3)	-2,714 (0,4041) 0,0668	0	--	--	2	0,762 (0,7190) (N=3)	-2,714 (0,4041) 0,0668
Woche 120 ^e	5	0,748 (0,4607) (N=6)	-2,324 (1,1793) 0,0116	1	1,167	-1,548	4	0,664 (0,4613) (N=5)	-2,518 (1,2662) 0,0284
Woche 132 ^e	2	0,804 (1,1025) (N=4)	-1,548 (1,8519) 0,4471	0	0,000 (N=1)	--	2	1,071 (1,1802) (N=3)	-1,548 (1,8519) 0,4471
Woche 144 ^e	3	0,300 (0,2649) (N=5)	-2,270 (0,4674) 0,0138	0	0,167 (N=1)	--	3	0,333 (0,2935) (N=4)	-2,270 (0,4674) 0,0138

Studie: ICONIC	Gesamt ^a			MRX ^b			Placebo ^c		
Zeitpunkt	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d
Woche 156 ^e	7	0,302 (0,4598) (N=9)	-2,241 (0,5768) <0,0001	1	0,571 (0,8081) (N=2)	-1,571	6	0,224 (0,3767) (N=7)	-2,353 (0,5426) 0,0001
Woche 168 ^e	7	0,282 (0,3628) (N=10)	-2,539 (0,7904) 0,0001	1	0,857	-1,857	6	0,218 (0,3197) (N=9)	-2,653 (0,8007) 0,0005
Woche 180 ^e	5	0,211 (0,4908) (N=8)	-2,087 (0,6181) 0,0016	0	0,000 (N=1)	--	5	0,241 (0,5221) (N=7)	-2,087 (0,6181) 0,0016
Woche 192 ^e	7	0,222 (0,4048) (N=9)	-2,473 (0,9048) 0,0004	1	1,000	-1,714	6	0,125 (0,3000) (N=8)	-2,599 (0,9210) 0,0010
Woche 204 ^e	6	0,380 (0,5164) (N=10)	-2,381 (1,0678) 0,0028	1	1,571	-1,143	5	0,248 (0,3207) (N=9)	-2,629 (0,9825) 0,0039
Woche 216 ^e	8	0,365 (0,5817) (N=11)	-2,287 (0,9683) 0,0003	1	0,900 (1,2728) (N=2)	-0,914	7	0,246 (0,3646) (N=9)	-2,483 (0,8573) 0,0003
Woche 228 ^e	4	0,209 (0,3574) (N=7)	-2,821 (0,8912) 0,0080	0	--	--	4	0,209 (0,3574) (N=7)	-2,821 (0,8912) 0,0080
Woche 240 ^e	3	0,738 (0,7898) (N=6)	-2,460 (1,5939) 0,1160	0	--	--	3	0,738 (0,7898) (N=6)	-2,460 (1,5939) 0,1160
Woche 252 ^e	1	0,625 (0,1768) (N=2)	-3,500	0	--	--	1	0,625 (0,1768) (N=2)	-3,500
Woche 264 ^e	0	0,400 (N=1)	--	0	--	--	0	0,400 (N=1)	--
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. a: Die als „Gesamt“ bezeichnete Patientengruppe umfasst alle Patienten, unabhängig davon, ob sie in der randomisierten Absetzungsphase von Woche 19 bis 22 MRX oder Placebo erhielten. b: Die als „MRX“ bezeichnete Patientengruppe umfasst diejenigen Patienten, die in der Open-Label-Phase, in der randomisierten Absetzungsphase, in der Nach-Randomisierungs-Phase und in der Langzeiterweiterung MRX erhielten. c: Die als „Placebo“ bezeichnete Patientengruppe umfasst diejenigen Patienten, die in der randomisierten Absetzungsphase von Woche 19 bis 22 Placebo und in der Open-Label-Phase, der Nach-Randomisierungs-Phase sowie der Langzeitbeobachtung MRX erhielten. d: p-Wert des Student's t-Tests auf statistisch signifikante Veränderung e: Patienten, deren sBA sich nicht normalisiert hatte und/oder deren ItchRO(Obs)-Score $\geq 1,5$ war, konnten nach Woche 100 eine MRX-Dosis von bis zu 800 µg/kg/Tag erhalten. Quelle: ICONIC Studienbericht [11] Appendix 8.1 Table 14.2.11.1									
ItchRO = Itch Reported Outcome; MRX = Maralixibat-Chlorid; MW = Mittelwert; n/a = nicht zutreffend; Pt = Patient; SD = Standardabweichung									

In der gesamten ITT-Population der klinischen Studie ICONIC wurde während der Open-Label-Phase (Woche 1 bis 18) eine statistisch signifikante Verringerung (Verbesserung) des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Pt)-Schweregrad-Scores beobachtet. Zu Woche 18 betrug die Verringerung gegenüber Baseline in der Gesamtpopulation 2,072 Punkte (LOCF; $p < 0,0001$), mit vergleichbarem Ausmaß der Verringerung bei separater Auswertung der MRX- und der Placebo-Gruppe. Letztere erhielt während der Open-Label-Phase ebenfalls MRX.

Während der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 – 22) zeigte sich in der MRX-Gruppe weiterhin eine statistisch signifikant geringerer wöchentlicher morgendlicher ItchRO(Pt)-Schweregrad-Score gegenüber Baseline, während in der Placebo-Gruppe, die in diesem Zeitraum Placebo erhielt, ab Woche 20 keine statistisch signifikanten Unterschiede gegenüber Baseline bestanden. Zu Woche 22 betrug die Verringerung gegenüber Baseline in der MRX-Gruppe 2,171 Punkte (LOCF; $p = 0,0074$) und in der Placebo-Gruppe 0,261 Punkte (LOCF; $p = 0,5162$).

In der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis Woche 48) wurde in beiden Behandlungsgruppen die Behandlung mit MRX fortgesetzt. Sowohl in der Gesamtpopulation als auch bei separater Betrachtung der beiden Behandlungsgruppen erreichte das Ausmaß der Verringerung des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Pt)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline statistische Signifikanz. Zu Woche 48 betrug die Verringerung gegenüber Baseline insgesamt 2,285 Punkte (LOCF; $p < 0,0001$).

In der Langzeiterweiterung erreichte die Verringerung des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Pt)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline in der Gesamtpopulation zu allen untersuchten Zeitpunkten bis einschließlich Woche 228 mit Ausnahme der Wochen 108 und 132 statistische Signifikanz, ebenso bei alleiniger Betrachtung der Placebo-Gruppe. In der MRX-Gruppe ergab sich zu Woche 100 (LOCF) eine statistisch signifikante Verringerung gegenüber Baseline. Die Verringerung des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Pt)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline betrug zu Woche 100 in der Gesamtpopulation 2,388 Punkte (LOCF; $p < 0,0001$).

Die Änderung des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Pt)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline über die ersten 48 Wochen ist in Abbildung 4-7 für die ITT-Population der klinischen Studie ICONIC dargestellt. Abbildung 4-8 zeigt die Änderung des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Pt)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline über die Dauer der Behandlung für die Zeitpunkte, zu denen alle Teilnehmer der klinischen Studie ICONIC MRX erhielten (d. h. die randomisierte Absetzungsphase von Woche 19 – 22 ist nicht dargestellt).

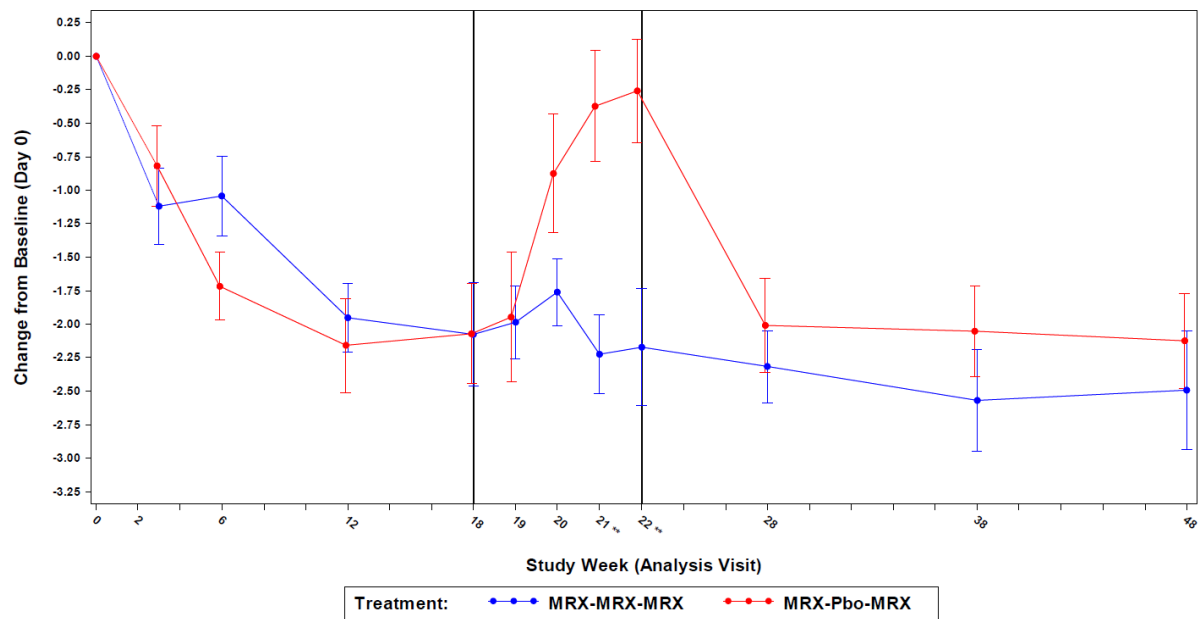


Abbildung 4-7: Mittelwert ($\pm$ SE) der Änderung des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Pt)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe über die Zeit (bis Woche 48) in der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.

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; Pbo = Placebo; Pt = Patient; SE = Standardfehler. Quelle: ICONIC Studienbericht [11] Appendix 8.1 Figure 4.2.11.1.1.

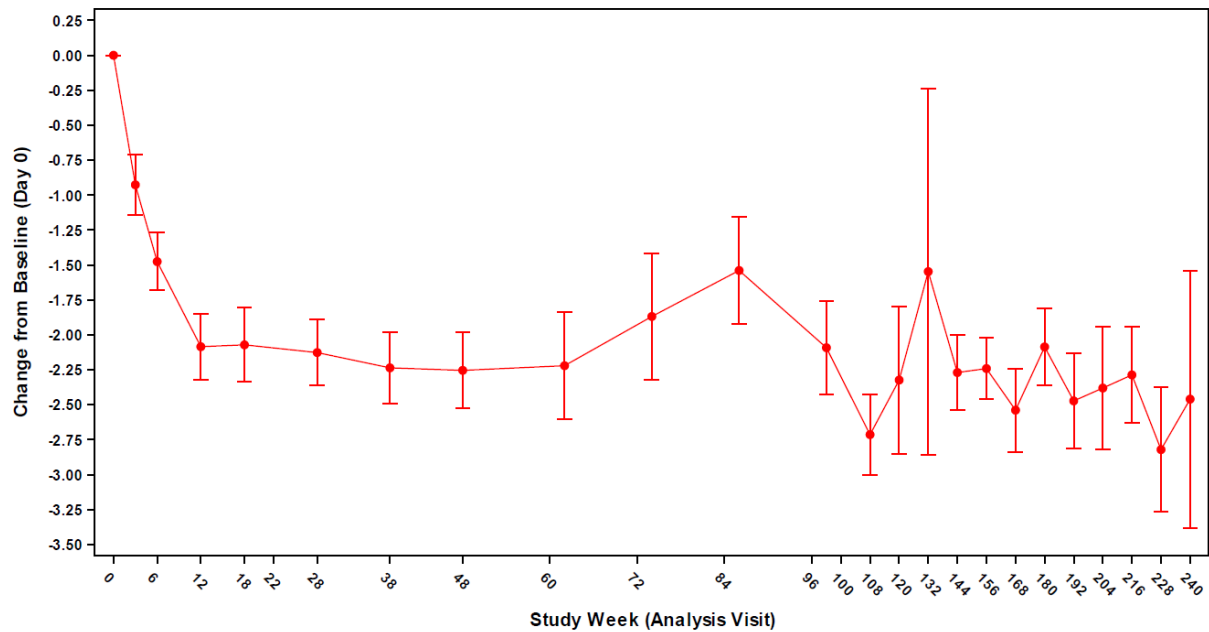


Abbildung 4-8: Mittelwert ($\pm$ SE) der Änderung des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Pt)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline über die Zeit in der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.

Werte der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 – 22) und nach Woche 240 ($n < 5$) sind nicht dargestellt. ItchRO = Itch Reported Outcome; ITT = Intention-to-treat; Pt = Patient; SE = Standardfehler. Quelle: ICONIC Studienbericht [11] Appendix 8.1 Figure 4.2.11.1.2.

Klinische Kratzskala – ITT-Population

Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Morbidity: Pruritus – Veränderung des Scores der klinischen Kratzskala (CSS) gegenüber Woche 18“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: ICONIC	MRX				Placebo			
Zeitpunkt	N	MW (SD) zu Woche 18	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^a	N	MW (SD) zu Woche 18	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^a
Veränderung des Scores der klinischen Kratzskala gegenüber Woche 18								
Woche 22	13	1,7 (1,38)	2,1 (1,12)	0,4 (1,26) 0,2930	16	1,4 (1,31)	2,9 (1,12)	1,6 (1,63) 0,0016
Woche 22 (LOCF)	13	1,7 (1,38)	2,1 (1,12)	0,4 (1,26) 0,2930	16	1,4 (1,31)	2,9 (1,12)	1,6 (1,63) 0,0016
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. a: p-Wert des Student's t-Tests auf statistisch signifikante Veränderung Quelle: ICONIC Studienbericht [11] Appendix 8.1 Table 14.2.25.1								
ITT = Intention-to-treat; MRX = Maralixibat-Chlorid; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung								

In der ITT-Population der klinischen Studie ICONIC wurde während der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 bis 22) in der Placebo-Gruppe eine statistisch signifikante Erhöhung (Verschlechterung) des Scores der klinischen Kratzskala beobachtet, während in der MRX-Gruppe im gleichen Zeitraum keine statistisch signifikante Veränderung gegenüber Woche 18 auftrat. Zu Woche 22 ergab sich in der Placebo-Gruppe eine Erhöhung gegenüber Woche 18 um 1,6 Punkte (LOCF; $p = 0,0016$), in der MRX-Gruppe betrug die Veränderung 0,4 Punkte (LOCF; $p = 0,2930$).

Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Morbidity: Pruritus – Veränderung des Scores der klinischen Kratzskala gegenüber Woche 18 – ANCOVA“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: ICONIC	MRX				Placebo				MRX vs. Placebo
Zeitpunkt	N	LS-MW (SE) zu Woche 18	LS-MW (SE) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE) Verän- derung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	LS-MW (SE) zu Woche 18	LS-MW (SE) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE) Verän- derung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	LS-MWD [95-%- KI] p-Wert ^a
Veränderung des Scores der klinischen-Kratzskala gegenüber Woche 18									
Woche 22	13	1,8 (0,38)	2,2 (0,30)	0,5 (0,30)	16	1,3 (0,34)	2,8 (0,27)	1,5 (0,27)	-0,9 [-1,8; -0,1] 0,0311
Woche 22 (LOCF)	13	1,8 (0,38)	2,2 (0,30)	0,5 (0,30)	16	1,3 (0,34)	2,8 (0,27)	1,5 (0,27)	-0,9 [-1,8; -0,1] 0,0311
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. a: p-Wert aus dem gemischten ANCOVA-Modell mit Behandlungsgruppe als festen Effekt und Baseline-Wert als Kovariate. Quelle: ICONIC Studienbericht [11] Appendix 8.1 Table 14.2.25.2									
ANCOVA = Kovarianzanalyse; KI = Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwertdifferenz; ITT = Intention-to-treat; MRX = Maralixibat-Chlorid; SD = Standardabweichung									

Die ANCOVA ergab, dass in der ITT-Population der klinischen Studie ICONIC während der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 bis 22) zu Woche 22 die Erhöhung (Verschlechterung) des LS-MW des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Woche 18 in der Placebo-Gruppe statistisch signifikant größer war als in der MRX-Gruppe. Zu Woche 22 betrug die LS-MWD –0,9 Punkte (LOCF; 95-%-KI: [–1,8; –0,1]; p = 0,0311).

Tabelle 4-40: Ergebnisse für „Morbidity: Pruritus – Veränderung des Scores der klinischen Kratzskala gegenüber Baseline“ aus der klinischen Studie ICONIC.

Studie: ICONIC	Gesamt ^a			MRX ^b			Placebo ^c		
Zeitpunkt	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verän- derung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verän- derung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verän- derung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d
Baseline	31	3,3 (0,90)	n/a	13	3,0 (1,08)	n/a	16	3,5 (0,73)	n/a

Studie: ICONIC	Gesamt ^a			MRX ^b			Placebo ^c		
Zeitpunkt	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d
Veränderung des Scores der klinischen Kratzskala gegenüber Baseline in der Open-Label-Phase (Woche 1 – 18)									
Woche 3	31	2,7 (1,18)	-0,5 (0,85) 0,0012	13	2,4 (1,33)	-0,6 (0,87) 0,0254	16	2,9 (1,06)	-0,6 (0,89) 0,0235
Woche 6	29	1,9 (1,16)	-1,4 (1,05) <0,0001	13	1,5 (1,13)	-1,5 (1,05) 0,0003	15	2,1 (1,06)	-1,4 (1,06) 0,0002
Woche 12	29	1,7 (1,37)	-1,6 (1,38) <0,0001	13	1,6 (1,12)	-1,4 (1,19) 0,0013	16	1,8 (1,57)	-1,8 (1,53) 0,0004
Woche 18	29	1,5 (1,33)	-1,8 (1,53) <0,0001	13	1,7 (1,38)	-1,3 (1,70) 0,0170	16	1,4 (1,31)	-2,1 (1,31) <0,0001
Woche 18 (LOCF)	31	1,6 (1,38)	-1,6 (1,54) <0,0001	13	1,7 (1,38)	-1,3 (1,70) 0,0170	16	1,4 (1,31)	-2,1 (1,31) <0,0001
Veränderung des Scores der klinischen Kratzskala gegenüber Baseline in der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 – 22)									
Woche 22	n/a	n/a	n/a	13	2,1 (1,12)	-0,9 (1,26) 0,0212	16	2,9 (1,12)	-0,6 (1,03) 0,0454
Woche 22 (LOCF)	n/a	n/a	n/a	13	2,1 (1,12)	-0,9 (1,26) 0,0212	16	2,9 (1,12)	-0,6 (1,03) 0,0454
Veränderung des Scores der klinischen Kratzskala gegenüber Baseline in der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis Woche 48)									
Woche 28	28	1,2 (0,98)	-2,1 (1,25) <0,0001	13	1,6 (1,12)	-1,4 (1,19) 0,0013	15	0,8 (0,68)	-2,7 (0,98) <0,0001
Woche 38	29	1,6 (1,27)	-1,7 (1,26) <0,0001	13	1,5 (1,39)	-1,5 (1,33) 0,0019	16	1,7 (1,20)	-1,8 (1,22) <0,0001
Woche 48	28	1,5 (1,32)	-1,8 (1,29) <0,0001	12	1,3 (1,30)	-1,7 (1,37) 0,0015	16	1,6 (1,36)	-1,9 (1,26) <0,0001
Woche 48 (LOCF)	29	1,6 (1,33)	-1,7 (1,31) <0,0001	13	1,5 (1,33)	-1,5 (1,39) 0,0018	16	1,6 (1,36)	-1,9 (1,26) <0,0001
Veränderung des Scores der klinischen Kratzskala gegenüber Baseline in der Langzeiterweiterung (Woche > 48)									
Woche 62	17	1,5 (1,33)	-1,8 (1,35) <0,0001	8	1,1 (1,13)	-1,9 (1,36) 0,0058	9	1,9 (1,45)	-1,7 (1,41) 0,0077
Woche 74	17	1,5 (1,42)	-1,8 (1,56) 0,0003	7	1,6 (1,27)	-1,3 (1,60) 0,0781	10	1,5 (1,58)	-2,1 (1,52) 0,0018
Woche 86	19	1,2 (0,96)	-2,1 (1,22) <0,0001	7	1,3 (0,95)	-1,6 (1,40) 0,0248	12	1,1 (1,00)	-2,3 (1,07) <0,0001
Woche 98	19	1,4 (1,30)	-1,8 (1,46) <0,0001	6	1,5 (0,84)	-1,2 (1,72) 0,1580	13	1,3 (1,49)	-2,2 (1,28) <0,0001
Woche 100 (LOCF)	29	1,7 (1,37)	-1,6 (1,40) <0,0001	13	1,8 (1,21)	-1,2 (1,46) 0,0148	16	1,6 (1,50)	-1,9 (1,29) <0,0001
Woche 108 ^e	13	1,4 (1,19)	-1,8 (1,14) <0,0001	3	1,0 (1,00)	-2,0 (1,73) 0,1835	10	1,5 (1,27)	-1,8 (1,03) 0,0004
Woche 120 ^e	15	1,2 (1,08)	-1,9 (1,16) <0,0001	4	0,8 (0,96)	-1,8 (1,50) 0,1018	11	1,4 (1,12)	-2,0 (1,10) 0,0001

Studie: ICONIC	Gesamt ^a			MRX ^b			Placebo ^c		
Zeitpunkt	N	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	MW (SD) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	MW (SD) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	MW (SD) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt p-Wert ^d
Woche 132 ^e	16	0,8 (1,22)	-2,4 (1,20) <0,0001	4	0,5 (1,00)	-2,0 (1,41) 0,0663	12	0,9 (1,31)	-2,5 (1,17) <0,0001
Woche 144 ^e	15	0,7 (0,90)	-2,5 (1,30) <0,0001	4	0,8 (0,96)	-1,8 (1,71) 0,1328	11	0,6 (0,92)	-2,8 (1,08) <0,0001
Woche 156 ^e	15	0,9 (1,22)	-2,3 (1,28) <0,0001	4	0,5 (1,00)	-2,0 (1,41) 0,0663	11	1,1 (1,30)	-2,4 (1,29) 0,0001
Woche 168 ^e	15	0,9 (1,06)	-2,3 (1,18) <0,0001	4	0,8 (0,96)	-1,8 (1,50) 0,1018	11	0,9 (1,14)	-2,5 (1,04) <0,0001
Woche 180 ^e	14	0,7 (0,83)	-2,6 (1,15) <0,0001	3	1,3 (1,53)	-1,7 (2,08) 0,2999	11	0,5 (0,52)	-2,9 (0,70) <0,0001
Woche 192 ^e	15	0,9 (1,19)	-2,3 (1,40) <0,0001	4	1,0 (1,41)	-1,5 (1,91) 0,2152	11	0,8 (1,17)	-2,6 (1,12) <0,0001
Woche 204 ^e	15	0,9 (1,25)	-2,3 (1,18) <0,0001	4	0,5 (1,00)	-2,0 (1,41) 0,0663	11	1,0 (1,34)	-2,5 (1,13) <0,0001
Woche 216 ^e	15	0,6 (1,06)	-2,6 (1,30) <0,0001	4	0,5 (0,58)	-2,0 (1,63) 0,0917	11	0,6 (1,21)	-2,8 (1,17) <0,0001
Woche 228 ^e	10	0,6 (1,35)	-2,7 (1,42) 0,0002	1	2,0	-1,0	9	0,4 (1,33)	-2,9 (1,36) 0,0002
Woche 240 ^e	5	0,8 (1,30)	-2,4 (1,14) 0,0093	0	--	--	5	0,8 (1,30)	-2,4 (1,14) 0,0093
Woche 252 ^e	2	2,0 (1,41)	-1,0 (2,83) 0,7048	0	--	--	2	2,0 (1,41)	-1,0 (2,83) 0,7048
Woche 264 ^e	1	1,0	-3,0	0	--	--	1	1,0	-3,0
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. a: Die als „Gesamt“ bezeichnete Patientengruppe umfasst alle Patienten, unabhängig davon, ob sie in der randomisierten Absetzungsphase von Woche 19 bis 22 MRX oder Placebo erhielten. b: Die als „MRX“ bezeichnete Patientengruppe umfasst diejenigen Patienten, die in der Open-Label-Phase, in der randomisierten Absetzungsphase, in der Nach-Randomisierungs-Phase und in der Langzeiterweiterung MRX erhielten. c: Die als „Placebo“ bezeichnete Patientengruppe umfasst diejenigen Patienten, die in der randomisierten Absetzungsphase von Woche 19 bis 22 Placebo und in der Open-Label-Phase, der Nach-Randomisierungs-Phase sowie der Langzeitbeobachtung MRX erhielten. d: p-Wert des Student's t-Tests auf statistisch signifikante Veränderung e: Patienten, deren sBA sich nicht normalisiert hatte und/oder deren ItchRO(Obs)-Score $\geq 1,5$ war, konnten nach Woche 100 eine MRX-Dosis von bis zu 800 µg/kg/Tag erhalten. Quelle: ICONIC Studienbericht [11] Appendix 8.1 Table 14.2.25.1									
MRX = Maralixibat-Chlorid; MW = Mittelwert; n/a = nicht zutreffend; SD = Standardabweichung									

In der gesamten ITT-Population der klinischen Studie ICONIC wurde während der Open-Label-Phase (Woche 1 bis 18) eine statistisch signifikante Verringerung (Verbesserung) des Scores der klinischen Kratzskala beobachtet. Zu Woche 18 betrug die Verringerung gegenüber Baseline in der Gesamtpopulation 1,6 Punkte (LOCF; $p < 0,0001$). Eine jeweils statistisch

signifikante Verringerung ergab sich auch bei separater Auswertung der MRX- und der Placebo-Gruppe. Letztere erhielt während der Open-Label-Phase ebenfalls MRX.

Während der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 – 22) zeigte sich zu Woche 22 in beiden Behandlungsgruppen weiterhin ein statistisch signifikant geringerer Score der klinischen Kratzskala gegenüber Baseline. Die Verringerung gegenüber Baseline betrug in der MRX-Gruppe 0,9 Punkte (LOCF; $p = 0,0212$) und in der Placebo-Gruppe 0,6 Punkte (LOCF; $p = 0,0454$).

In der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis Woche 48) wurde in beiden Behandlungsgruppen die Behandlung mit MRX fortgesetzt. Sowohl in der Gesamtpopulation als auch bei separater Betrachtung der beiden Behandlungsgruppen erreichte das Ausmaß der Verringerung des Scores der klinischen Kratzskala gegenüber Baseline statistische Signifikanz. Zu Woche 48 betrug die Verringerung gegenüber Baseline insgesamt 1,7 Punkte (LOCF; $p < 0,0001$).

In der Langzeiterweiterung erreichte die Verringerung des Scores der klinischen Kratzskala gegenüber Baseline in der Gesamtpopulation zu allen untersuchten Zeitpunkten bis einschließlich Woche 240 statistische Signifikanz, ebenso bei alleiniger Betrachtung der Placebo-Gruppe. In der MRX-Gruppe war die Verringerung gegenüber Baseline in den Wochen 62, 86 und 100 (LOCF) statistisch signifikant. Zu Woche 100 wurde in der Gesamtpopulation eine Verringerung des Scores der klinischen Kratzskala um 1,6 Punkte (LOCF; $p < 0,0001$) gegenüber Baseline erreicht.

Ergänzende Darstellung: Leberfunktion – sBA**Veränderung der sBA zu Woche 22 gegenüber Woche 18 – mITT-Population**

Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Morbidität: Leberfunktion – Veränderung der sBA ($\mu\text{mol/l}$) zu Woche 22 gegenüber Woche 18 – ANCOVA“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel, mITT-Population.

Studie: ICONIC		MRX			Placebo				MRX vs. Placebo
Zeit- punkt	N	LS-MW (SE) zu Woche 18	LS-MW (SE) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE) Verän- derung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	LS-MW (SE) zu Woche 18	LS-MW (SE) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE) Verän- derung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	LS-MWD [95-%- KI] p-Wert ^a
Veränderung des sBA zu Woche 22 gegenüber Woche 18									
Woche 22	5	100,22 (24,714)	68,83 (49,589)	-21,73 (43,125)	10	132,13 (17,397)	232,50 (34,908)	95,55 (30,488)	-117,28 [-232,38; -2,18] 0,0464
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population. Die mITT-Population umfasst alle eingeschlossenen Patienten, die die Studienbehandlung bis Woche 18 erhielten und zu Woche 12 oder Woche 18 eine Veränderung der sBA gegenüber Baseline $\geq 50\%$ erreichten (sBA-Responder). a: p-Wert aus dem ANCOVA-Modell mit Behandlungsgruppe als festen Effekt und Baseline-Wert als Kovariate. Quelle: ICONIC Studienbericht [11] Table 5-1									
ANCOVA = Kovarianzanalyse; KI = Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwertdifferenz; mITT = modifizierte Intention-to-treat; MRX = Maralixibat-Chlorid; MW = Mittelwert; sBA = Serum-Gallensäure (serum bile acid); SD = Standardabweichung									

In der mITT-Population der klinischen Studie ICONIC, die alle eingeschlossenen Patienten umfasst, welche die Studienbehandlung 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 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]; $p = 0,0464$).

Veränderung der sBA gegenüber Baseline über die Zeit – ITT-Population

Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Morbidity: Leberfunktion – Veränderung der sBA (µmol/l) gegenüber Baseline“ aus weiteren Untersuchungen.

Studie: ICONIC	Gesamt ^a			MRX ^b			Placebo ^c		
Zeitpunkt	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d
Baseline	31	283,43 (210,569)	n/a	13	317,97 (233,671)	n/a	16	249,56 (196,804)	n/a
Veränderung der sBA gegenüber Baseline in der Open-Label-Phase (Woche 1 – 18)									
Woche 12	29	172,32 (181,805)	-107,91 (152,613) 0,0007	13	213,25 (209,426)	-104,72 (196,155) 0,0783	16	139,06 (154,855)	-110,50 (112,599) 0,0013
Woche 18	29	192,50 (161,278)	-87,73 (119,979) 0,0005	13	232,96 (190,925)	-85,00 (142,358) 0,0524	16	159,62 (129,687)	-89,95 (103,182) 0,0033
Woche 18 (LOCF)	30	190,69 (158,783)	-85,63 (118,454) 0,0004	13	232,96 (190,925)	-85,00 (142,358) 0,0524	16	159,62 (129,687)	-89,95 (103,182) 0,0033
Veränderung der sBA gegenüber Baseline in der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 – 22)									
Woche 22	n/a	n/a	n/a	13	216,23 (207,335)	-101,74 (169,721) 0,0516	16	253,19 (208,380)	3,63 (84,677) 0,8662
Veränderung der sBA gegenüber Baseline in der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis Woche 48)									
Woche 48	27	169,61 (210,804)	-96,44 (166,631) 0,0058	12	203,72 (272,983)	-98,82 (220,641) 0,1491	15	142,33 (148,938)	-94,54 (115,351) 0,0068
Woche 48 (LOCF)	27	169,61 (210,804)	-96,44 (166,631) 0,0058	12	203,72 (272,983)	-98,82 (220,641) 0,1491	15	142,33 (148,938)	-94,54 (115,351) 0,0068
Veränderung der sBA gegenüber Baseline in der Langzeiterweiterung (Woche > 48)									
Woche 60	17	107,71 (110,663)	-141,98 (173,293) 0,0038	8	80,15 (76,580)	-141,21 (218,295) 0,1100	9	132,20 (133,890)	-142,67 (135,513) 0,0134
Woche 72	17	104,40 (101,098)	-140,04 (179,892) 0,0055	7	71,08 (45,157)	-152,81 (245,515) 0,1507	10	127,73 (123,864)	-131,09 (130,88) 0,0114
Woche 84	19	122,23 (119,612)	-118,46 (157,638) 0,0042	7	61,50 (44,219)	-162,39 (202,441) 0,0780	12	157,65 (136,489)	-92,84 (127,928) 0,0288
Woche 96	19	128,72 (140,555)	-95,38 (172,832) 0,0271	6	63,07 (47,720)	-142,23 (213,045) 0,1629	13	159,02 (159,798)	-73,76 (155,855) 0,1137
Woche 100 (LOCF)	28	188,56 (206,898)	-83,71 (174,172) 0,0170	12	214,67 (269,161)	-87,86 (201,923) 0,1599	16	168,97 (151,555)	-80,59 (157,101) 0,0581

Studie: ICONIC	Gesamt ^a			MRX ^b			Placebo ^c		
Zeitpunkt	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d
Woche 108 ^e	13	136,78 (144,383)	-57,43 (149,228) 0,1905	3	109,50 (109,652)	-57,09 (77,160) 0,3285	10	144,96 (157,483)	-57,53 (168,431) 0,3082
Woche 120 ^e	15	140,94 (115,571)	-133,12 (182,202) 0,0134	4	80,43 (78,766)	-208,85 (308,977) 0,2693	11	162,95 (121,822)	-105,58 (121,278) 0,0162
Woche 132 ^e	16	123,90 (93,052)	-136,13 (175,191) 0,0072	4	140,63 (119,188)	-148,65 (295,574) 0,3886	12	118,32 (88,303)	-131,95 (133,977) 0,0058
Woche 144 ^e	15	110,64 (119,036)	-148,35 (186,080) 0,0080	4	44,30 (51,271)	-244,98 (268,534) 0,1656	11	134,76 (129,030)	-113,21 (147,478) 0,0291
Woche 156 ^e	15	98,84 (94,954)	-160,14 (175,344) 0,0033	4	68,98 (85,553)	-220,30 (261,088) 0,1901	11	109,70 (99,702)	-138,26 (143,595) 0,0096
Woche 168 ^e	15	116,58 (117,768)	-142,41 (168,564) 0,0056	4	47,83 (46,687)	-241,45 (246,086) 0,1445	11	141,57 (127,220)	-106,39 (127,519) 0,0199
Woche 180 ^e	14	89,44 (94,080)	-141,09 (159,407) 0,0056	3	32,25 (19,856)	-134,34 (188,311) 0,3420	11	105,04 (100,889)	-142,93 (161,010) 0,0147
Woche 192 ^e	15	112,94 (130,707)	-146,05 (186,489) 0,0089	4	60,98 (74,420)	-228,30 (316,370) 0,2447	11	131,83 (144,167)	-116,14 (122,362) 0,0104
Woche 204 ^e	15	78,14 (106,680)	-180,84 (184,633) 0,0020	4	23,59 (17,672)	-265,69 (290,347) 0,1647	11	97,98 (119,231)	-149,99 (136,043) 0,0044
Woche 216 ^e	15	85,04 (87,046)	-173,94 (185,128) 0,0027	4	55,29 (36,308)	-233,99 (256,288) 0,1653	11	95,86 (98,638)	-152,10 (162,203) 0,0111
Woche 228 ^e	10	102,01 (126,064)	-127,53 (143,089) 0,0201	1	63,35	-16,02	9	106,30 (132,933)	-139,92 (145,969) 0,0206
Woche 240 ^e	5	90,06 (89,836)	-99,69 (139,734) 0,1859	0	n/a	n/a	5	90,06 (89,836)	-99,69 (139,734) 0,1859
Woche 252 ^e	2	27,62 (10,331)	-53,47 (75,759) 0,5006	0	n/a	n/a	2	27,62 (10,331)	-53,47 (75,759) 0,5006
Woche 264 ^e	1	14,38	-5,83	0	n/a	n/a	1	14,38	-5,83

Studie: ICONIC	Gesamt ^a			MRX ^b			Placebo ^c		
Zeitpunkt	N	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	MW (SD) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	MW (SD) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	MW (SD) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt p-Wert ^d
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. a: Die als „Gesamt“ bezeichnete Patientengruppe umfasst alle Patienten, unabhängig davon, ob sie in der randomisierten Absetzungsphase von Woche 19 bis 22 MRX oder Placebo erhielten. b: Die als „MRX“ bezeichnete Patientengruppe umfasst diejenigen Patienten, die in der Open-Label-Phase, in der randomisierten Absetzungsphase, in der Nach-Randomisierungs-Phase und in der Langzeiterweiterung MRX erhielten. c: Die als „Placebo“ bezeichnete Patientengruppe umfasst diejenigen Patienten, die in der randomisierten Absetzungsphase von Woche 19 bis 22 Placebo und in der Open-Label-Phase, der Nach-Randomisierungs-Phase sowie der Langzeitbeobachtung MRX erhielten. d: p-Wert des Student's t-Tests auf statistisch signifikante Veränderung e: Patienten, deren sBA sich nicht normalisiert hatte und/oder deren ItchRO(Obs)-Score $\geq 1,5$ war, konnten nach Woche 100 eine MRX-Dosis von bis zu 800 µg/kg/Tag erhalten. Quelle: ICONIC Studienbericht [11] Appendix 8.1 Table 14.2.17.1 MRX = Maralixibat-Chlorid; MW = Mittelwert; n/a = nicht zutreffend; sBA = Serum-Gallensäure (serum bile acid); SD = Standardabweichung									

In der gesamten ITT-Population der klinischen Studie ICONIC wurde während der Open-Label-Phase (Woche 1 bis 18) eine statistisch signifikante Verringerung der sBA beobachtet. Zu Woche 18 betrug die Verringerung gegenüber Baseline in der Gesamtpopulation 85,63 µmol/l (LOCF; $p = 0,0004$). Bei separater Auswertung der MRX- und der Placebo-Gruppe ergaben sich Verringerungen um 85,00 µmol/l (LOCF; $p = 0,0524$) bzw. 89,95 µmol/l (LOCF; $p = 0,0033$). Die Placebo-Gruppe erhielt während der Open-Label-Phase ebenfalls MRX.

Während der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 – 22) zeigte sich in beiden Behandlungsgruppen keine statistisch signifikante Veränderung des sBA gegenüber Baseline. Zu Woche 22 betrug die numerische Verringerung gegenüber Baseline in der MRX-Gruppe 101,74 µmol/l ($p = 0,0516$). In der Placebo-Gruppe ergab sich eine numerische Erhöhung gegenüber Baseline um 3,63 µmol/l ($p = 0,8662$).

In der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis Woche 48) wurde in beiden Behandlungsgruppen die Behandlung mit MRX fortgesetzt. In der Gesamtpopulation sowie in der Placebo-Gruppe erreichte das Ausmaß der Verringerung der sBA gegenüber Baseline zu Woche 48 statistische Signifikanz, in der MRX-Gruppe hingegen nicht. Zu Woche 48 betrug die Verringerung gegenüber Baseline insgesamt 96,44 µmol/l (LOCF; $p = 0,0058$).

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. Ebenso ergab sich in der Placebo-Gruppe bis einschließlich Woche 228 eine statistisch signifikante Verringerung der sBA gegenüber Baseline, abgesehen von Woche 96 und Woche 108. In der MRX-Gruppe war die

Veränderung der sBA gegenüber Baseline hingegen nicht statistisch signifikant. Zu Woche 100 betrug die Verringerung gegenüber Baseline insgesamt 83,71 $\mu\text{mol/l}$ (LOCF; $p = 0,0170$).

Die Änderung der sBA-Konzentration gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe über die ersten 48 Wochen ist in Abbildung 4-9 für die ITT-Population der klinischen Studie ICONIC dargestellt. Abbildung 4-10 zeigt die Änderung der sBA-Konzentration gegenüber Baseline über die Dauer der Behandlung für die Zeitpunkte, zu denen alle Teilnehmer der klinischen Studie ICONIC MRX erhielten (d. h. die randomisierte Absetzungsphase von Woche 19 – 22 ist nicht dargestellt).

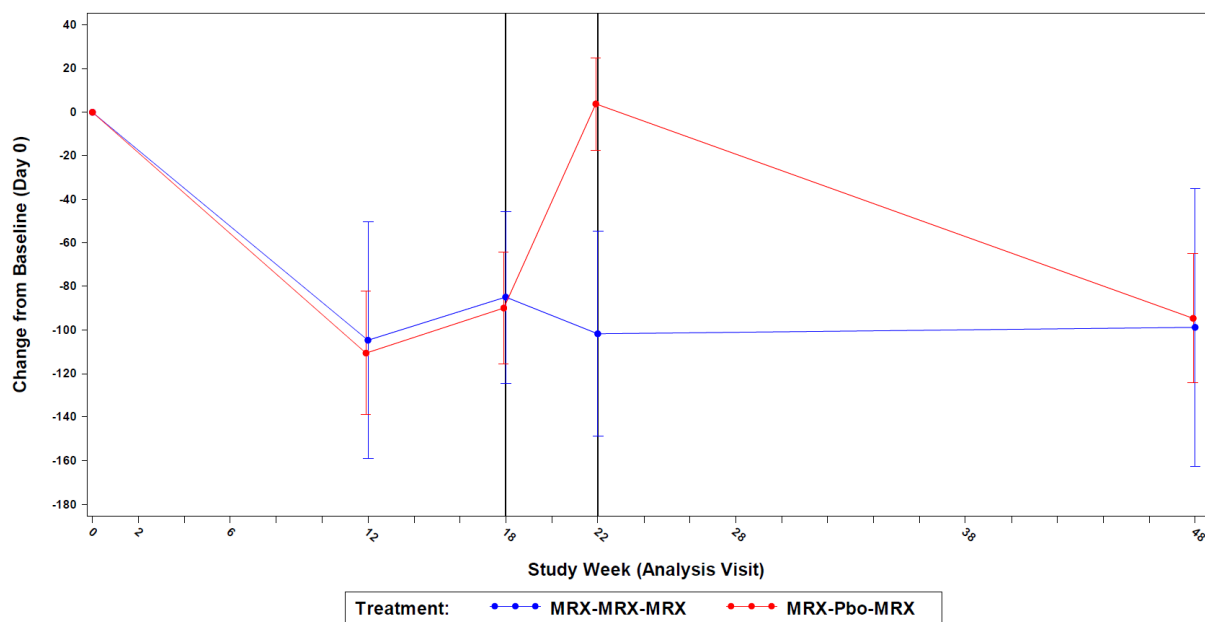


Abbildung 4-9: Mittelwert ($\pm$ SE) der Änderung der sBA ($\mu\text{mol/l}$) gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe über die Zeit (bis Woche 48) in der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.

Vertikale Linien markieren die randomisierte Absetzungsphase (Woche 19 – 22).

ITT = Intention-to-treat; MRX = Maralixibat-Chlorid; Pbo = Placebo; sBA = Serum-Gallensäure (serum bile acid); SE = Standardfehler. Quelle: ICONIC Studienbericht [11] Figure 5-1.

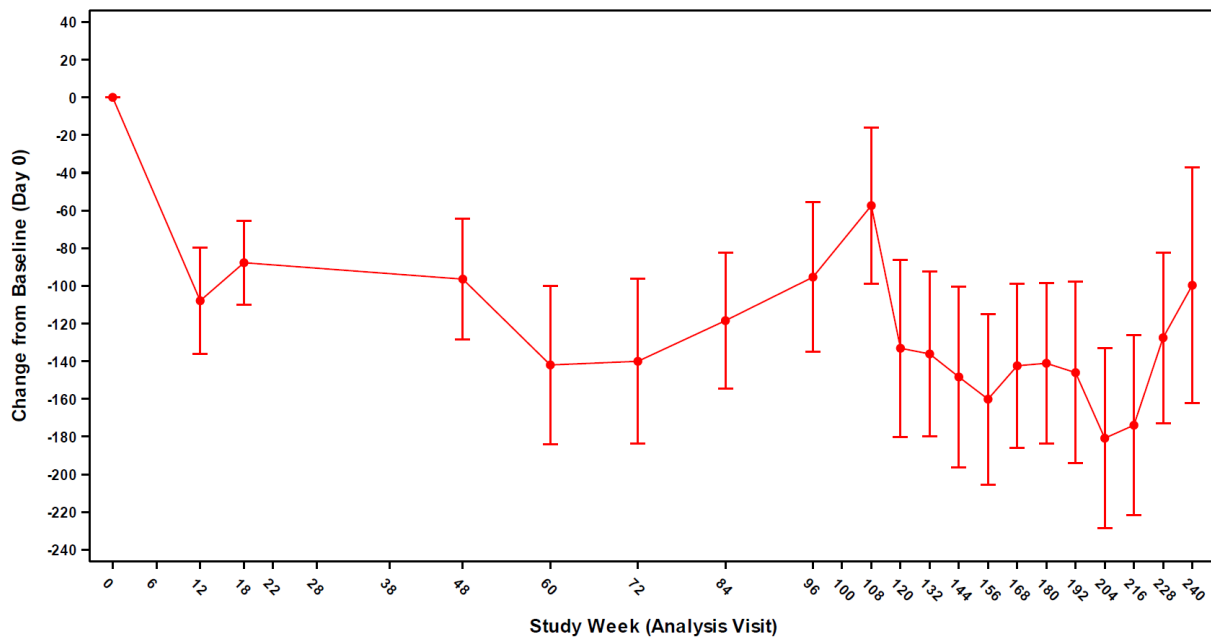


Abbildung 4-10: Mittelwert ($\pm$ SE) der Änderung der sBA ($\mu\text{mol/l}$) gegenüber Baseline über die Zeit in der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.

Werte der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 – 22) und nach Woche 240 ($n < 5$) sind nicht dargestellt. ITT = Intention-to-treat; sBA = Serum-Gallensäure (serum bile acid); SE = Standardfehler.

Quelle: ICONIC Studienbericht [11] Figure 5-2.

Ergänzende Darstellung: Leberfunktion anhand Alaninaminotransferase (ALT), alkalischer Phosphatase (ALP), Bilirubin, direktem Bilirubin

Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Morbidity: Leberfunktion anhand ALT, ALP, Bilirubin, direktem Bilirubin – Veränderung gegenüber Woche 18“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: ICONIC		MRX			Placebo			
Zeitpunkt	N	MW (SD) zu Woche 18	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	MW (SD) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt p-Wert ^a	N	MW (SD) zu Woche 18	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	MW (SD) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt p-Wert ^a
Veränderung der ALT (U/l) gegenüber Woche 18								
Woche 22	13	215,1 (109,28)	258,1 (151,10)	43,0 (57,86) 0,0201	16	146,9 (63,64)	159,4 (79,14)	12,5 (45,76) 0,2918
Veränderung der ALP (U/l) gegenüber Woche 18								
Woche 22	13	606,8 (269,36)	607,4 (261,74)	0,6 (56,45) 0,9693	16	559,6 (166,08)	554,2 (168,83)	-5,4 (97,10) 0,8258
Veränderung des Gesamtbilirubins (mg/dl) gegenüber Woche 18								
Woche 22	13	6,50 (6,646)	6,94 (7,297)	0,44 (1,253) 0,2309	16	4,01 (3,856)	4,36 (4,303)	0,36 (0,824) 0,1042
Veränderung des direkten Bilirubins (mg/dl) gegenüber Woche 18								
Woche 22	13	4,90 (3,745) (N=12)	4,64 (3,705)	0,11 (0,710) 0,6077	15	3,28 (2,991) (N=16)	3,63 (3,092)	0,16 (0,616) 0,3317
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. a: p-Wert des Student's t-Tests auf statistisch signifikante Veränderung Quelle: ICONIC Studienbericht [11] Tabellen 5-8 bis 5-11								
ALP = alkalische Phosphatase; ALT = Alaninaminotransferase; ITT = Intention-to-treat; MRX = Maralixibat-Chlorid; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung								

In der ITT-Population der klinischen Studie ICONIC wurde während der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 bis 22) zu Woche 22 in der MRX-Gruppe eine statistisch signifikante Erhöhung der ALT beobachtet, während in der MRX-Gruppe keine statistisch signifikante Veränderung gegenüber Woche 18 auftrat. Zu Woche 22 ergab sich in der MRX-Gruppe eine Erhöhung gegenüber Woche 18 um 43,0 U/l ($p = 0,0201$), in der Placebo-Gruppe betrug die Veränderung 12,5 U/l ($p = 0,2981$). Bei der ALP, dem Gesamtbilirubin und dem direkten Bilirubin zeigte sich jeweils zu Woche 22 in beiden Behandlungsgruppen keine statistisch signifikante Veränderung gegenüber Woche 18.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Morbidity: Leberfunktion anhand ALT, ALP, Bilirubin, direktem Bilirubin – Veränderung gegenüber Baseline“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: ICONIC	Gesamt ^a			MRX ^b			Placebo ^c		
Zeitpunkt	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d
Veränderung der ALT (U/l) gegenüber Baseline									
Baseline	31	181,0 (108,56)	n/a	13	217,8 (108,56)	n/a	16	147,0 (54,60)	n/a
Woche 18	29	177,4 (92,08)	-1,3 (84,54) 0,9358	13	215,1 (109,28)	-2,7 (122,29) 0,9380	16	146,9 (63,64)	-0,1 (37,09) 0,9894
Woche 22	n/a	n/a	n/a	13	258,1 (151,10)	40,3 (150,63) 0,3537	16	159,4 (79,14)	12,4 (52,63) 0,3619
Veränderung der ALP (U/l) gegenüber Baseline									
Baseline	31	601,3 (274,77)	n/a	13	637,5 (386,00)	n/a	16	585,1 (169,18)	n/a
Woche 18	29	580,8 (215,50)	-27,8 (118,33) 0,2163	13	606,8 (269,36)	-30,7 (141,50) 0,4493	16	559,6 (166,08)	-25,4 (100,52) 0,3275
Woche 22	n/a	n/a	n/a	13	607,4 (261,74)	-30,1 (168,61) 0,5322	16	554,2 (168,83)	-30,9 (91,05) 0,1950
Veränderung des Gesamtbilirubins (mg/dl) gegenüber Baseline									
Baseline	31	6,09 (5,781)	n/a	13	6,52 (6,571)	n/a	16	4,83 (4,265)	n/a
Woche 18	29	5,12 (5,337)	-0,47 (1,424) 0,0893	13	6,50 (6,646)	-0,02 (0,840) 0,9227	16	4,01 (3,856)	-0,83 (1,707) 0,0724
Woche 22	n/a	n/a	n/a	13	6,94 (7,297)	0,42 (0,985) 0,1542	16	4,36 (4,303)	-0,47 (2,024) 0,3689
Veränderung des direkten Bilirubins (mg/dl) gegenüber Baseline									
Baseline	31	4,57 (3,666)	n/a	13	4,69 (3,795)	n/a	16	4,04 (3,591)	n/a
Woche 18	28	3,98 (3,369)	-0,50 (1,012) 0,0139	12	4,90 (3,745)	-0,17 (0,526) 0,2961	16	3,28 (2,991)	-0,76 (1,218) 0,0253
Woche 22	n/a	n/a	n/a	13	4,64 (3,705)	-0,05 (0,581) 0,7441	15	3,63 (3,092)	-0,65 (1,376) 0,0902

Studie: ICONIC	Gesamt ^a			MRX ^b			Placebo ^c		
Zeitpunkt	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. a: Die als „Gesamt“ bezeichnete Patientengruppe umfasst alle Patienten, unabhängig davon, ob sie in der randomisierten Absetzungsphase von Woche 19 bis 22 MRX oder Placebo erhielten. b: Die als „MRX“ bezeichnete Patientengruppe umfasst diejenigen Patienten, die in der Open-Label-Phase, in der randomisierten Absetzungsphase, in der Nach-Randomisierungs-Phase und in der Langzeiterweiterung MRX erhielten. c: Die als „Placebo“ bezeichnete Patientengruppe umfasst diejenigen Patienten, die in der randomisierten Absetzungsphase von Woche 19 bis 22 Placebo und in der Open-Label-Phase, der Nach-Randomisierungs-Phase sowie der Langzeitbeobachtung MRX erhielten. d: p-Wert des Student's t-Tests auf statistisch signifikante Veränderung Quelle: ICONIC Studienbericht [11]Tables 5-8 bis 5-11									
ALP = alkalische Phosphatase; ALT = Alaninaminotransferase; ITT = Intention-to-treat; MRX = Maralixibat-Chlorid; MW = Mittelwert; n/a = nicht zutreffend; SD = Standardabweichung									

In der gesamten ITT-Population der klinischen Studie ICONIC wurde in der Open-Label-Phase (Woche 1 bis 18) zu Woche 18 weder für die ALT, noch für die ALP oder das Gesamtbilirubins eine statistisch signifikante Veränderung gegenüber Baseline beobachtet, auch nicht bei separater Betrachtung der beiden Behandlungsgruppen. Die Placebo-Gruppe erhielt in der Open-Label-Phase ebenfalls MRX. Für direktes Bilirubin zeigte sich zu Woche 18 eine statistisch signifikante Verringerung um 0,65 mg/dl ($p = 0,0253$) gegenüber Baseline in der Placebo-Gruppe und keine statistisch signifikante Veränderung in der MRX-Gruppe, sowie in der Gesamtpopulation.

Während der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 bis 22) ergab sich zu Woche 22 in beiden Behandlungsgruppen für keinen der Leberfunktionsparameter ALT, ALP, Gesamtbilirubin oder direktes Bilirubin eine statistisch signifikante Veränderung gegenüber Baseline.

Die Änderung der ALT gegenüber Baseline im Studienverlauf ist in Abbildung 4-11 für die ITT-Population der klinischen Studie ICONIC dargestellt. Abbildung 4-12 zeigt die Änderung der ALP gegenüber Baseline im Studienverlauf, Abbildung 4-13 die Änderung des Gesamtbilirubins und Abbildung 4-14 die Änderung des direkten Bilirubins.

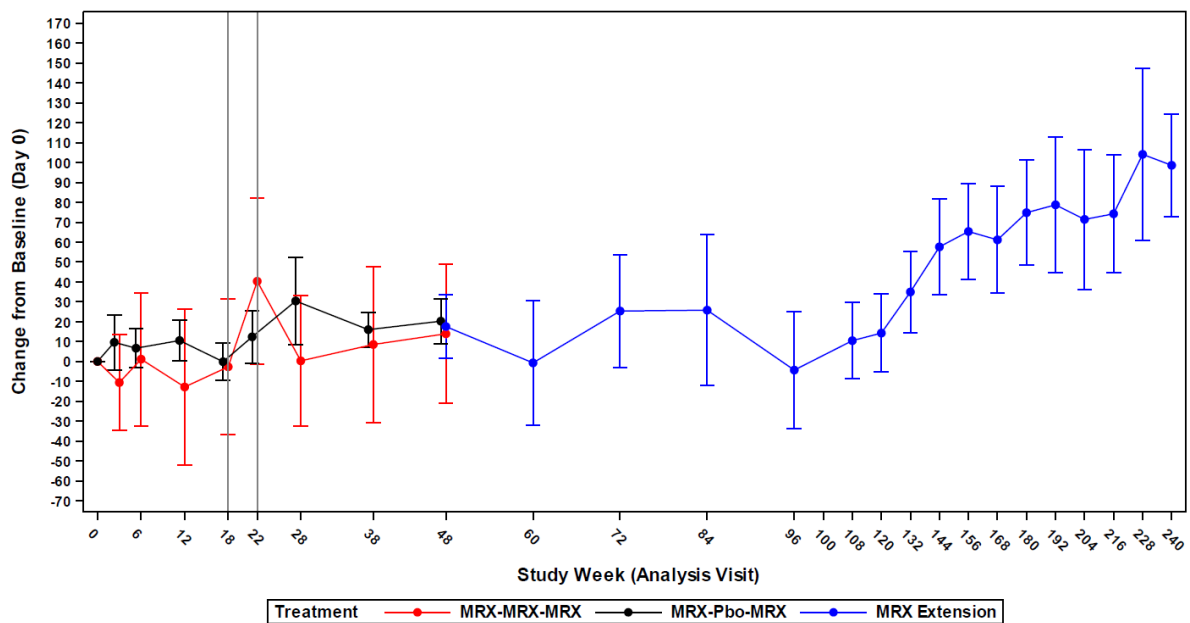


Abbildung 4-11: Mittelwert ($\pm$ SE) der ALT-Konzentration (U/l) gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe über die Zeit in der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.

Vertikale Linien markieren die randomisierte Absetzungsphase (Woche 19 – 22), während der die Patienten Placebo oder MRX erhielten, in allen anderen Studienphasen erhielten alle Patienten MRX. Werte nach Woche 240 ($n < 5$) sind nicht dargestellt. ALT = Alaninaminotransferase; ITT = Intention-to-treat; MRX = Maralixibat-Chlorid; Pbo = Placebo; SE = Standardfehler. Quelle: ICONIC Studienbericht [11] Figure 5-5.

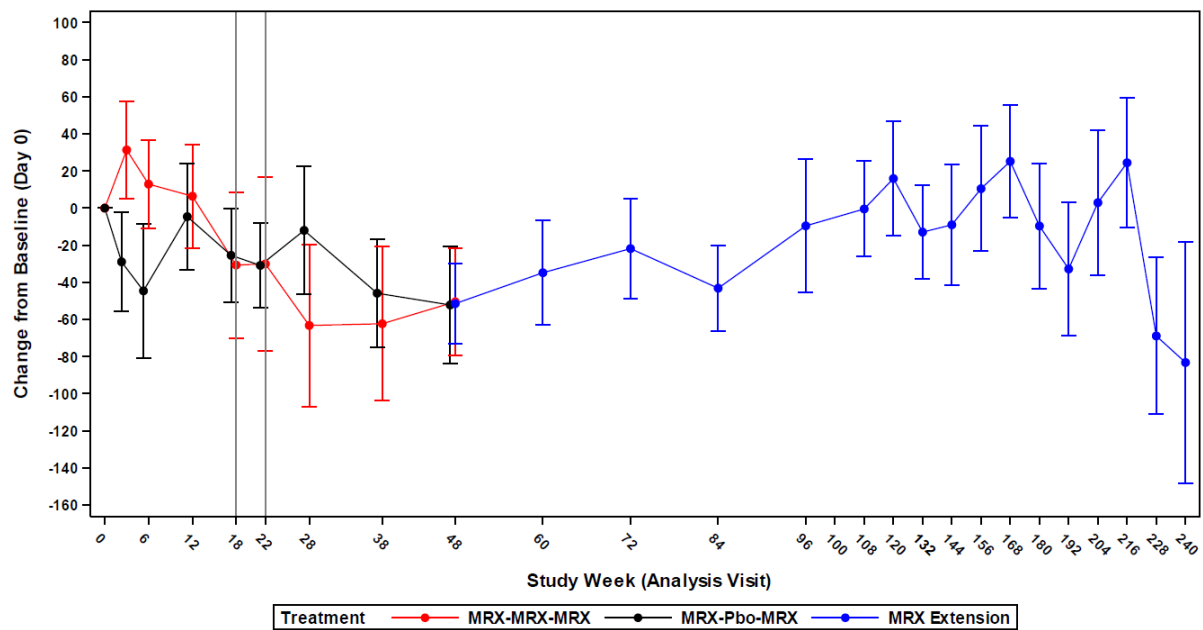


Abbildung 4-12: Mittelwert ($\pm$ SE) der ALP-Konzentration (U/l) gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe über die Zeit in der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.

Vertikale Linien markieren die randomisierte Absetzungsphase (Woche 19 – 22), während der die Patienten Placebo oder MRX erhielten, in allen anderen Studienphasen erhielten alle Patienten MRX. Werte nach Woche 240 ($n < 5$) sind nicht dargestellt. ALP = alkalische Phosphatase; ITT = Intention-to-treat; MRX = Maralixibat-Chlorid; Pbo = Placebo; SE = Standardfehler. Quelle: ICONIC Studienbericht [11] Figure 5-6.

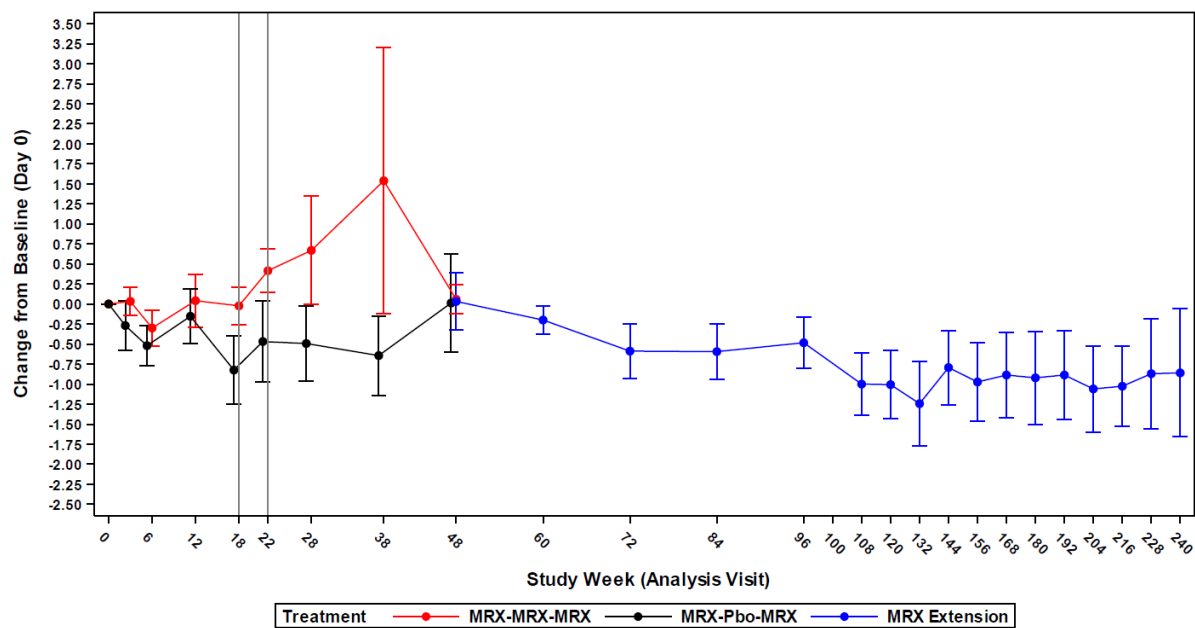


Abbildung 4-13: Mittelwert ($\pm$ SE) der Konzentration des Gesamtbilirubins (mg/dl) gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe über die Zeit in der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.

Vertikale Linien markieren die randomisierte Absetzungsphase (Woche 19 – 22), während der die Patienten Placebo oder MRX erhielten, in allen anderen Studienphasen erhielten alle Patienten MRX. Werte nach Woche 240 ($n < 5$) sind nicht dargestellt. ITT = Intention-to-treat; MRX = Maralixibat-Chlorid; Pbo = Placebo; SE = Standardfehler. Quelle: ICONIC Studienbericht [11] Figure 5-7.

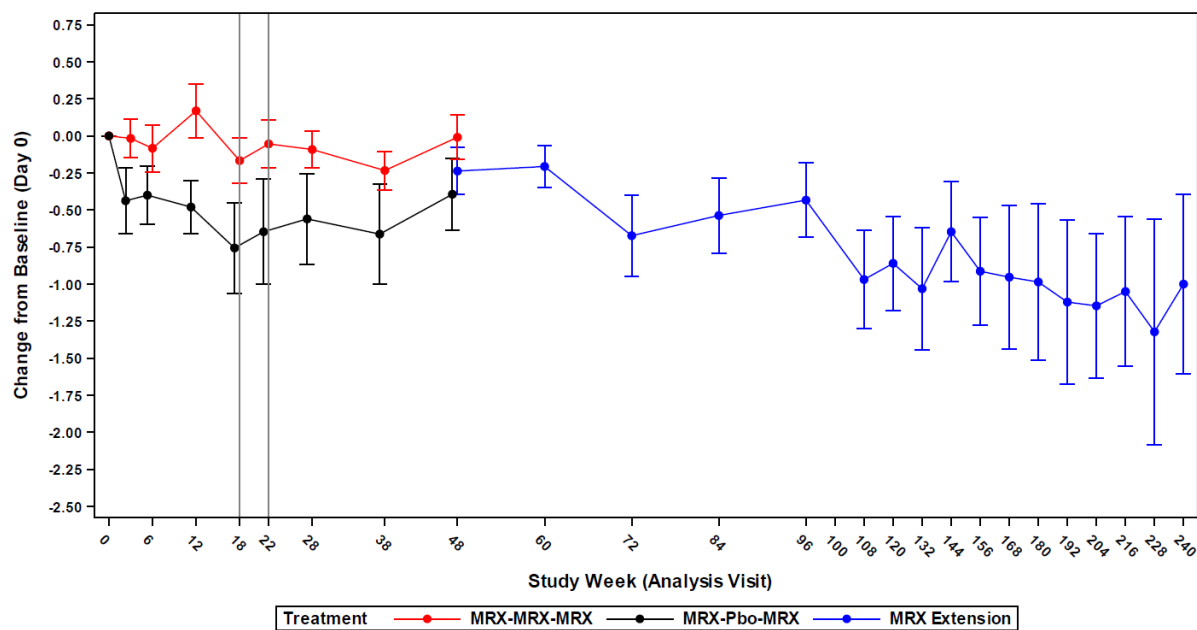


Abbildung 4-14: Mittelwert ($\pm$ SE) der Konzentration des direkten Bilirubins (mg/dl) gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe über die Zeit in der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.

Vertikale Linien markieren die randomisierte Absetzungsphase (Woche 19 – 22), während der die Patienten Placebo oder MRX erhielten, in allen anderen Studienphasen erhielten alle Patienten MRX. Werte nach Woche 240 ($n < 5$) sind nicht dargestellt. Bei Konzentrationen, die über der maximalen Bestimmungsgrenze (10 mg/dL) lagen, wurde die maximale Bestimmungsgrenze als Analysewert verwendet. ITT = Intention-to-treat; MRX = Maralixibat-Chlorid; Pbo = Placebo; SE = Standardfehler. Quelle: ICONIC Studienbericht [11] Figure 5-8.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine Studie vorlag.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der klinischen Studie ICONIC sind aufgrund der Intervention und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.1.3 Endpunkt Morbidität: Xanthom (ITT-Analyseset) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-45: Operationalisierung von „Xanthom (ITT-Analyseset)“

Studie	Operationalisierung
ICONIC	Xanthome wurden durch den Prüfarzt oder einen geeigneten Beauftragten anhand der klinischen Xanthom-Skala bewertet. Die Beurteilung der Xanthomatose durch den Arzt konzentriert sich auf die Anzahl der vorhandenen Läsionen und das Ausmaß, in dem die Läsionen die Aktivitäten des Patienten beeinträchtigen oder einschränken. Der Schweregrad-Score der klinischen Xanthom-Skala kann von 0 bis 4 Punkten reichen, wobei 0 das beste und 4 das schlechteste Ergebnis bedeutet: Eine Bewertung von 0 steht für keine Anzeichen von Xanthomatose, 1 für weniger als 20 verstreute einzelne Läsionen, 2 für mehr als 20 Läsionen, die die Aktivitäten nicht beeinträchtigen oder einschränken, 3 für eine große Anzahl von Läsionen, die aufgrund ihrer großen Anzahl oder Größe eine Verzerrung des Gesichts oder der Extremitäten verursachen, und 4 für Xanthome, die aufgrund ihrer übermäßigen Größe oder Anzahl die Funktion beeinträchtigen (z. B. den Gebrauch der Hände oder die Fähigkeit zu gehen). Die Erhebung der klinischen Xanthom-Skala erfolgt zu Baseline, zu Woche 18 und 48 sowie im Verlauf der Langzeiterweiterung. Für die Veränderung gegenüber Baseline wird der Mittelwert mit SD zu Baseline und der Mittelwert mit SD zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt sowie der Mittelwert mit SD der Veränderung gegenüber Baseline angegeben. Für die Auswertungszeitpunkte Woche 18, 48 und 100 wurden zusätzliche Analysen mit Imputation fehlender Werte mittels LOCF durchgeführt. Auf statistische Signifikanz der Veränderung wurde mittels Student's t-Tests getestet. Die Darstellung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt für die gesamte ITT-Population, sowie zum einen für diejenigen Patienten innerhalb der Gesamtpopulation, die in der randomisierten Absetzungsphase MRX erhielten und zum anderen für diejenigen Patienten, die in der randomisierten Absetzungsphase Placebo erhielten.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Xanthom in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ICONIC	niedrig	ja ^a	ja ^a	ja	ja	niedrig
a: Angabe bezieht sich auf die randomisierte Absetzungsphase (Woche 19 – 22).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie ICONIC weist mit der 4-wöchigen randomisierten Absetzungsphase eine randomisierte Placebo-kontrollierte Phase auf, bei der die Endpunkterheber gegenüber der Behandlung verblindet waren. In der Open-Label-Phase, der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis 48) und während der Langzeiterweiterung (Woche > 48) erfolgte keine Verblindung und es gab keinen Kontrollarm. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Pruritus für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Klinischer Xanthom-Schweregrad-Score – ITT-Population

Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Morbidity: Xanthom – Veränderung des klinischen Xanthom-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: ICONIC	Gesamt ^a			MRX ^b			Placebo ^c		
Zeitpunkt	N	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	MW (SD) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	MW (SD) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	MW (SD) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt p-Wert ^d
Baseline	31	0,9 (1,26)	n/a	13	1,0 (1,29)	n/a	16	0,9 (1,31)	n/a
Veränderung des klinischen Xanthom-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline in der Open-Label-Phase (Woche 1 – 18)									

Studie: ICONIC	Gesamt ^a			MRX ^b			Placebo ^c		
Zeitpunkt	N	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	MW (SD) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	MW (SD) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	MW (SD) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt p-Wert ^d
Woche 18	29	0,7 (1,10)	-0,2 (0,62) 0,0831	13	0,8 (1,28)	-0,2 (0,69) 0,4363	16	0,6 (0,96)	-0,3 (0,58) 0,1038
Woche 18 (LOCF)	30	0,7 (1,09)	-0,2 (0,61) 0,0831	13	0,8 (1,28)	-0,2 (0,69) 0,4363	16	0,6 (0,96)	-0,3 (0,58) 0,1038
Veränderung des klinischen Xanthom-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline in der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis Woche 48)									
Woche 48	27	0,6 (1,05)	-0,4 (0,69) 0,0095	12	0,6 (1,24)	-0,4 (0,67) 0,0538	15	0,5 (0,92)	-0,3 (0,72) 0,0961
Woche 48 (LOCF)	27	0,6 (1,05)	-0,4 (0,69) 0,0095	12	0,6 (1,24)	-0,4 (0,67) 0,0538	15	0,5 (0,92)	-0,3 (0,72) 0,0961
Veränderung des klinischen Xanthom-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline in der Langzeiterweiterung (Woche > 48)									
Woche 60	17	0,5 (0,87)	-0,3 (0,77) 0,1357	8	0,4 (0,74)	-0,1 (0,83) 0,6845	9	0,6 (1,01)	-0,4 (0,73) 0,1038
Woche 72	17	0,2 (0,75)	-0,6 (0,87) 0,0132	7	0,1 (0,38)	-0,4 (0,79) 0,1996	10	0,3 (0,95)	-0,7 (0,95) 0,0445
Woche 84	19	0,3 (0,73)	-0,5 (0,84) 0,0245	7	0,1 (0,38)	-0,4 (0,79) 0,1996	12	0,3 (0,89)	-0,5 (0,90) 0,0819
Woche 96	19	0,2 (0,71)	-0,5 (0,84) 0,0138	6	0,0 (0,00)	-0,7 (0,82) 0,1019	13	0,3 (0,85)	-0,5 (0,88) 0,0821
Woche 100 (LOCF)	28	0,5 (1,10)	-0,4 (0,79) 0,0135	12	0,6 (1,24)	-0,4 (0,67) 0,0538	16	0,5 (1,03)	-0,4 (0,89) 0,1108
Woche 108	13	0,3 (0,63)	-0,5 (1,05) 0,0892	3	0,0 (0,00) 0,4226	-0,7 (1,15) 0,4226	10	0,4 (0,70)	-0,5 (1,08) 0,1773
Woche 120	15	0,4 (0,63)	-0,5 (0,99) 0,0894	4	0,3 (0,50)	-0,5 (1,00) 0,3910	11	0,5 (0,69)	-0,5 (1,04) 0,1762
Woche 132	15	0,4 (0,63)	-0,5 (1,25) 0,1689	4	0,3 (0,50)	-0,5 (1,00) 0,3910	11	0,5 (0,69)	-0,5 (1,37) 0,2964
Woche 144	15	0,3 (0,49)	-0,5 (1,06) 0,0717	4	0,3 (0,50)	-0,5 (1,00) 0,3910	11	0,4 (0,50)	-0,5 (1,13) 0,1399
Woche 156	15	0,2 (0,41)	-0,7 (1,18) 0,0453	4	0,3 (0,50)	-0,5 (1,00) 0,3910	11	0,2 (0,40)	-0,7 (1,27) 0,0872
Woche 168	15	0,3 (0,46)	-0,6 (1,18) 0,0697	4	0,3 (0,50)	-0,5 (1,00) 0,3910	11	0,3 (0,47)	-0,6 (1,29) 0,1319
Woche 180	14	0,2 (0,43)	-0,6 (1,22) 0,0695	3	0,0 (0,00)	-0,7 (1,15) 0,4226	11	0,3 (0,47)	-0,6 (1,29) 0,1319
Woche 192	15	0,2 (0,41)	-0,7 (1,18) 0,0453	4	0,3 (0,50)	-0,5 (1,00) 0,3910	11	0,2 (0,40)	-0,7 (1,27) 0,0872
Woche 204	15	0,1 (0,35)	-0,7 (1,16) 0,0285	4	0,0 (0,00)	-0,8 (0,96) 0,2152	11	0,2 (0,40)	-0,7 (1,27) 0,0872
Woche 216	15	0,2 (0,41)	-0,7 (1,18) 0,0453	4	0,3 (0,50)	-0,5 (1,00) 0,3910	11	0,2 (0,40)	-0,7 (1,27) 0,0872

Studie: ICONIC	Gesamt ^a			MRX ^b			Placebo ^c		
Zeitpunkt	N	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	MW (SD) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	MW (SD) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	MW (SD) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt p-Wert ^d
Woche 228	10	0,1 (0,32)	-0,7 (1,34) 0,1323	1	0,0	0,0	9	0,1 (0,33)	-0,8 (1,39) 0,1328
Woche 240	5	0,4 (0,89)	-1,0 (2,12) 0,3513	0	0,0	0,0	5	0,4 (0,89)	-1,0 (2,12) 0,3513
Woche 252	2	0,5 (0,71)	0,5 (0,71) 0,5000	0	0,0	0,0	2	0,5 (0,71)	0,5 (0,71) 0,5000
Woche 264	1	2,0	2,0	0	0,0	0,0	1	2,0	2,0
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. a: Die als „Gesamt“ bezeichnete Patientengruppe umfasst alle Patienten, unabhängig davon, ob sie in der randomisierten Absetzungsphase von Woche 19 bis 22 MRX oder Placebo erhielten. b: Die als „MRX“ bezeichnete Patientengruppe umfasst diejenigen Patienten, die in der Open-Label-Phase, in der randomisierten Absetzungsphase, in der Nach-Randomisierungs-Phase und in der Langzeiterweiterung MRX erhielten. c: Die als „Placebo“ bezeichnete Patientengruppe umfasst diejenigen Patienten, die in der randomisierten Absetzungsphase von Woche 19 bis 22 Placebo und in der Open-Label-Phase, der Nach-Randomisierungs-Phase sowie der Langzeitbeobachtung MRX erhielten. d: p-Wert des Student's t-Tests auf statistisch signifikante Veränderung Quelle: ICONIC Studienbericht [11] Appendix 8.1 Table 14.2.26.1 MRX = Maralixibat-Chlorid; MW = Mittelwert; n/a = nicht zutreffend; sBA = Serum-Gallensäure (serum bile acid); SD = Standardabweichung									

In der gesamten ITT-Population der klinischen Studie ICONIC wurde während der Open-Label-Phase zu Woche 18 keine statistisch signifikante Veränderung des klinischen Xanthom-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline beobachtet, ebenso bei separater Auswertung der MRX- und der Placebo-Gruppe. Letztere erhielt während der Open-Label-Phase ebenfalls MRX.

In der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis Woche 48) wurde in beiden Behandlungsgruppen die Behandlung mit MRX fortgesetzt. In der Gesamtpopulation erreichte das Ausmaß der Verringerung des klinischen Xanthom-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline zu Woche 48 statistische Signifikanz. Die Verringerung gegenüber Baseline betrug insgesamt 0,4 Punkte (LOCF; $p = 0,0095$). Bei separater Betrachtung der beiden Behandlungsgruppen war die Verringerung gegenüber Baseline nicht statistisch signifikant.

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, bei alleiniger Betrachtung der Placebo-Gruppe nur zu Woche 72. In der MRX-Gruppe bestand während der Langzeiterweiterung kein statistisch signifikanter Unterschied im klinischen Xanthom-Schweregrad-Scores gegenüber

Baseline. Zu Woche 100 war der klinischen Xanthom-Schweregrad-Score in der Gesamtpopulation um 0,4 Punkte (LOCF; $p = 0,0135$) gegenüber Baseline verringert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine Studie vorlag.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der klinischen Studie ICONIC sind aufgrund der Intervention und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.4 Endpunkt Morbidität: Körperliche Entwicklung (ITT-Analyseset) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-48: Operationalisierung von „Körperliche Entwicklung (ITT-Analyseset)“

Studie	Operationalisierung
ICONIC	Die Körperliche Entwicklung wurde anhand des Größe- und des Gewicht-z-Scores bewertet. Körpergröße und -gewicht wurden zu jeder Visite als absolute Zahlen und als z-Score für Alter und Geschlecht erhoben. Für die Veränderung gegenüber Baseline wird der Mittelwert mit SD zu Baseline und der Mittelwert mit SD zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt sowie der Mittelwert mit SD der Veränderung gegenüber Baseline angegeben. Für die Auswertungszeitpunkte Woche 18, 48 und 100 wurden zusätzliche Analysen mit Imputation fehlender Werte mittels LOCF durchgeführt. Auf statistische Signifikanz der Veränderung wurde mittels Student's t-Tests getestet. Die Darstellung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt für die gesamte ITT-Population, sowie zum einen für diejenigen Patienten innerhalb der Gesamtpopulation, die in der randomisierten Absetzungsphase MRX erhielten und zum anderen für diejenigen Patienten, die in der randomisierten Absetzungsphase Placebo erhielten. Die Veränderung zu Woche 22 wird für die beiden zuvor genannten Teilgruppen, aber nicht für die Gesamtpopulation dargestellt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt körperliche Entwicklung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ICONIC	niedrig	ja ^a	ja ^a	ja	ja	niedrig
a: Angabe bezieht sich auf die randomisierte Absetzungsphase (Woche 19 – 22).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie ICONIC weist mit der 4-wöchigen randomisierten Absetzungsphase eine randomisierte Placebo-kontrollierte Phase auf, bei der die Endpunkterheber gegenüber der Behandlung verblindet waren. In der Open-Label-Phase, der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis 48) und während der Langzeiterweiterung (Woche > 48) erfolgte keine Verblindung und es gab keinen Kontrollarm. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Pruritus für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Größe-z-Score – ITT-Population

Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Morbidity: Körperliche Entwicklung – Größe-z-Score“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: ICONIC	Gesamt ^a			MRX ^b			Placebo ^c		
Zeitpunkt	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d
Baseline	31	-1,668 (1,3413)	n/a	13	-1,541 (1,2580)	n/a	16	-1,837 (1,4830)	n/a
Veränderung des Größe-z-Scores gegenüber Baseline in der Open-Label-Phase (Woche 1 – 18)									
Woche 3	31	-1,677 (1,3163)	-0,008 (0,2136) 0,8289	13	-1,555 (1,3212)	-0,014 (0,2379) 0,8340	16	-1,842 (1,3857)	-0,005 (0,2114) 0,9263
Woche 6	28	-1,642 (1,3234)	0,067 (0,3862) 0,3662	13	-1,503 (1,3500)	0,038 (0,3923) 0,7344	15	-1,762 (1,3350)	0,092 (0,3928) 0,3773
Woche 12	29	-1,609 (1,2226)	0,096 (0,4113) 0,2197	13	-1,464 (1,2615)	0,077 (0,2939) 0,3633	16	-1,726 (1,2183)	0,111 (0,4961) 0,3840
Woche 18	29	-1,581 (1,2918)	0,124 (0,4318) 0,1332	13	-1,470 (1,3865)	0,071 (0,4261) 0,5569	16	-1,671 (1,2481)	0,167 (0,4456) 0,1551
Woche 18 (LOCF)	31	-1,552 (1,2664)	0,116 (0,4190) 0,1333	13	-1,470 (1,3865)	0,071 (0,4261) 0,5569	16	-1,671 (1,2481)	0,167 (0,4456) 0,1551
Veränderung des Größe-z-Scores gegenüber Baseline in der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 – 22)									
Woche 22	n/a	n/a	n/a	13	-1,318 (1,4806)	0,223 (0,7207) 0,2865	16	-1,629 (1,3248)	0,208 (0,3438) 0,0287
Veränderung des Größe-z-Scores gegenüber Baseline in der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis Woche 48)									
Woche 28	28	-1,436 (1,0805)	0,183 (0,4554) 0,0423	13	-1,420 (1,0462)	0,121 (0,5033) 0,4040	15	-1,450 (1,1458)	0,238 (0,4196) 0,0455
Woche 38	29	-1,468 (1,1633)	0,236 (0,4534) 0,0091	13	-1,414 (1,1339)	0,127 (0,4217) 0,2999	16	-1,512 (1,2218)	0,325 (0,4718) 0,0147
Woche 48	28	-1,436 (1,1265)	0,178 (0,5012) 0,0704	12	-1,295 (0,9661)	0,023 (0,4451) 0,8605	16	-1,542 (1,2537)	0,295 (0,5226) 0,0394
Woche 48 (LOCF)	29	-1,513 (1,1801)	0,192 (0,4976) 0,0470	13	-1,476 (1,1323)	0,065 (0,4525) 0,6122	16	-1,542 (1,2537)	0,295 (0,5226) 0,0394
Veränderung des Größe-z-Scores gegenüber Baseline in der Langzeiterweiterung (Woche > 48)									

Studie: ICONIC	Gesamt ^a			MRX ^b			Placebo ^c		
Zeitpunkt	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d
Woche 60	17	-1,244 (1,0856)	0,161 (0,3206) 0,0548	8	-1,132 (0,9326)	0,046 (0,3980) 0,7544	9	-1,344 (1,2539)	0,264 (0,2045) 0,0048
Woche 72	17	-1,162 (1,1379)	0,231 (0,4555) 0,0532	7	-1,089 (0,9563)	0,091 (0,6039) 0,7051	10	-1,212 (1,2982)	0,329 (0,3159) 0,0094
Woche 84	19	-1,325 (1,1024)	0,162 (0,3518) 0,0595	7	-1,200 (1,0487)	-0,020 (0,4208) 0,9054	12	-1,399 (1,1717)	0,269 (0,2694) 0,0054
Woche 96	19	-1,432 (1,0515)	0,170 (0,4173) 0,0921	6	-1,332 (0,9484)	0,084 (0,5659) 0,7302	13	-1,478 (1,1298)	0,210 (0,3497) 0,0512
Woche 100 (LOCF)	29	-1,454 (1,2171)	0,251 (0,5551) 0,0216	13	-1,485 (1,1413)	0,056 (0,5260) 0,7087	16	-1,428 (1,3121)	0,409 (0,5422) 0,0086
Woche 108	13	-1,696 (1,0168)	0,322 (0,4955) 0,0374	3	-1,740 (0,3087)	0,516 (0,5854) 0,2666	10	-1,683 (1,1646)	0,263 (0,4846) 0,1199
Woche 120	15	-1,548 (0,9414)	0,236 (0,5329) 0,1078	4	-1,574 (0,3106)	0,343 (0,8472) 0,4768	11	-1,539 (1,1007)	0,198 (0,4195) 0,1495
Woche 132	16	-1,568 (0,9624)	0,292 (0,5136) 0,0383	4	-1,623 (0,4121)	0,295 (0,6005) 0,3990	12	-1,549 (1,1024)	0,291 (0,5112) 0,0746
Woche 144	15	-1,459 (0,9095)	0,357 (0,5132) 0,0175	4	-1,545 (0,4105)	0,372 (0,6782) 0,3529	11	-1,428 (1,0504)	0,351 (0,4803) 0,0357
Woche 156	15	-1,429 (0,9689)	0,387 (0,5037) 0,0101	4	-1,590 (0,4157)	0,328 (0,6585) 0,3928	11	-1,371 (1,1173)	0,408 (0,4725) 0,0168
Woche 168	15	-1,390 (0,9842)	0,426 (0,5483) 0,0093	4	-1,463 (0,3615)	0,454 (0,6740) 0,2703	11	-1,363 (1,1463)	0,416 (0,5330) 0,0270
Woche 180	14	-1,395 (1,0194)	0,486 (0,4929) 0,0027	3	-1,738 (0,3920)	0,518 (0,5333) 0,2347	11	-1,301 (1,1292)	0,478 (0,5085) 0,0109
Woche 192	15	-1,359 (1,0109)	0,457 (0,4930) 0,0030	4	-1,574 (0,4000)	0,343 (0,6154) 0,3457	11	-1,281 (1,1651)	0,498 (0,4686) 0,0055
Woche 204	15	-1,412 (1,0834)	0,404 (0,5111) 0,0085	4	-1,636 (0,5014)	0,281 (0,5818) 0,4050	11	-1,330 (1,2411)	0,449 (0,5060) 0,0148

Studie: ICONIC	Gesamt ^a			MRX ^b			Placebo ^c		
Zeitpunkt	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d
Woche 216	15	-1,346 (1,0828)	0,470 (0,5172) 0,0034	4	-1,593 (0,5809)	0,324 (0,5374) 0,3139	11	-1,257 (1,2276)	0,522 (0,5257) 0,0081
Woche 228	10	-1,231 (1,0287)	0,516 (0,5404) 0,0144	1	-2,445	0,774	9	-1,096 (0,9929)	0,488 (0,5652) 0,0321
Woche 240	5	-1,454 (0,7657)	0,267 (0,5727) 0,3561	0	--	--	5	-1,454 (0,7657)	0,267 (0,5727) 0,3561
Woche 252	2	-1,504 (0,7689)	0,510 (0,8761) 0,5614	0	--	--	2	-1,504 (0,7689)	0,510 (0,8761) 0,5614
Woche 264	1	-2,183	-0,245	0	--	--	1	-2,183	-0,245
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. a: Die als „Gesamt“ bezeichnete Patientengruppe umfasst alle Patienten, unabhängig davon, ob sie in der randomisierten Absetzungsphase von Woche 19 bis 22 MRX oder Placebo erhielten. b: Die als „MRX“ bezeichnete Patientengruppe umfasst diejenigen Patienten, die in der Open-Label-Phase, in der randomisierten Absetzungsphase, in der Nach-Randomisierungs-Phase und in der Langzeiterweiterung MRX erhielten. c: Die als „Placebo“ bezeichnete Patientengruppe umfasst diejenigen Patienten, die in der randomisierten Absetzungsphase von Woche 19 bis 22 Placebo und in der Open-Label-Phase, der Nach-Randomisierungs-Phase sowie der Langzeitbeobachtung MRX erhielten. d: p-Wert des Student's t-Tests auf statistisch signifikante Veränderung Quelle: ICONIC Studienbericht [11] Appendix 8.1 Table 14.2.27.1									
MRX = Maralixibat-Chlorid; MW = Mittelwert; n/a = nicht zutreffend; SD = Standardabweichung									

In der gesamten ITT-Population der klinischen Studie ICONIC wurde während der Open-Label-Phase (Woche 1 bis 18) eine Erhöhung des Größe-z-Scores gegenüber Baseline beobachtet, die jedoch keine statistische Signifikanz erreichte. Ebenso gab es keinen signifikanten Unterschied gegenüber Baseline bei separater Auswertung der MRX- und der Placebo-Gruppe. Letztere erhielt während der Open-Label-Phase ebenfalls MRX.

Während der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 – 22) zeigte sich zu Woche 22 in der MRX-Gruppe weiterhin keine statistisch signifikante Erhöhung des Größe-z-Scores gegenüber Baseline, während in der Placebo-Gruppe, die in diesem Zeitraum Placebo erhielt, die Erhöhung gegenüber Baseline statistisch signifikant ist. Zu Woche 22 betrug die Veränderung gegenüber Baseline in der MRX-Gruppe 0,223 Punkte ($p = 0,2865$) und in der Placebo-Gruppe 0,208 Punkte ($p = 0,0287$).

In der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis Woche 48) wurde in beiden Behandlungsgruppen die Behandlung mit MRX fortgesetzt. In der Gesamtpopulation erreichte

das Ausmaß der Erhöhung des Größe-z-Scores gegenüber Baseline in den Wochen 28 und 38 statistische Signifikanz, unter Verwendung der LOCF-Methode auch zu Woche 48. Bei separater Betrachtung der beiden Behandlungsgruppen war der Größe-z-Score nur in der Placebo-Gruppe gegenüber Baseline statistisch signifikant erhöht. Zu Woche 48 betrug die Verringerung gegenüber Baseline insgesamt 0,192 Punkte (LOCF; $p = 0,0470$).

In der Langzeiterweiterung ergab sich in der Gesamtpopulation zu den untersuchten Zeitpunkten bis einschließlich Woche 228 außer in den Wochen 60, 72, 84, 96 und 120 eine statistisch signifikante Verringerung des Größe-z-Scores gegenüber Baseline, bei alleiniger Betrachtung der Placebo-Gruppe zu allen untersuchten Zeitpunkten bis einschließlich Woche 228 mit Ausnahme der Wochen 96, 108, 120 und 132. In der MRX-Gruppe bestand während der Langzeiterweiterung kein statistisch signifikanter Unterschied im Größe-z-Score gegenüber Baseline. Zu Woche 100 war der Größe-z-Score in der Gesamtpopulation um 0,251 Punkte (LOCF; $p = 0,0216$) gegenüber Baseline verringert.

Abbildung 4-15 zeigt die Änderung des Größe-z-Scores gegenüber Baseline in der die ITT-Population über die Dauer der Behandlung.

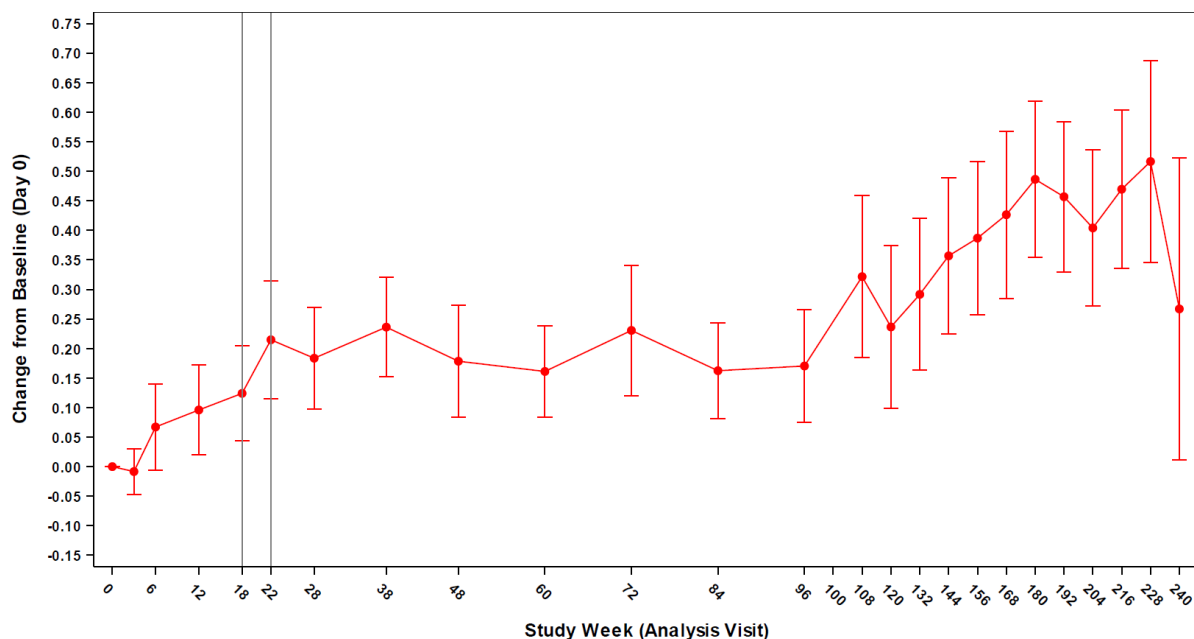


Abbildung 4-15: Mittelwert ($\pm$ SE) der Änderung des Größe-z-Scores gegenüber Baseline über die Zeit in der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.

Vertikale Linien markieren die randomisierte Absetzungsphase (Woche 19 – 22). In Woche 228 ist $n = 10$ und in Woche 240 ist $n = 5$. Werte nach Woche 240 ($n < 5$) sind nicht dargestellt. ITT = Intention-to-treat; SE = Standardfehler.[11]

Gewicht-z-Score – ITT-Population

Tabelle 4-51: Ergebnisse für „Morbidity: Körperliche Entwicklung – Gewicht-z-Score“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: ICONIC	Gesamt ^a			MRX ^b			Placebo ^c		
Zeitpunkt	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d
Baseline	31	-1,700 (1,1840)	n/a	13	-1,697 (1,3316)	n/a	16	-1,599 (0,9843)	n/a
Veränderung des Gewicht-z-Scores gegenüber Baseline in der Open-Label-Phase (Woche 1 – 18)									
Woche 3	31	-1,655 (1,1938)	0,045 (0,3123) 0,4246	13	-1,585 (1,3489)	0,112 (0,3846) 0,3141	16	-1,621 (1,0528)	-0,022 (0,2371) 0,7096
Woche 6	29	-1,641 (1,1310)	-0,020 (0,2515) 0,6693	13	-1,674 (1,1741)	0,023 (0,2237) 0,7170	15	-1,633 (1,1701)	-0,037 (0,2730) 0,6118
Woche 12	29	-1,674 (1,1540)	-0,031 (0,3019) 0,5835	13	-1,759 (1,2133)	-0,063 (0,2963) 0,4613	16	-1,604 (1,1388)	-0,006 (0,3135) 0,9446
Woche 18	29	-1,624 (1,1337)	0,021 (0,3286) 0,7262	13	-1,731 (1,1962)	-0,034 (0,3637) 0,7437	16	-1,537 (1,0673)	0,062 (0,2935) 0,4123
Woche 18 (LOCF)	31	-1,680 (1,1337)	0,021 (0,3286) 0,7262	13	-1,731 (1,1962)	-0,034 (0,3637) 0,7437	16	-1,537 (1,0673)	0,062 (0,2935) 0,4123
Veränderung des Gewicht-z-Scores gegenüber Baseline in der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 – 22)									
Woche 22	n/a	n/a	n/a	13	-1,717 (1,0768)	-0,020 (0,5058) 0,8893	16	-1,709 (1,2240)	-0,110 (0,3701) 0,2534
Veränderung des Gewicht-z-Scores gegenüber Baseline in der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis Woche 48)									
Woche 28	28	-1,568 (1,1210)	0,028 (0,3956) 0,7113	13	-1,822 (1,2597)	-0,125 (0,3909) 0,2721	15	-1,348 (0,9754)	0,160 (0,3611) 0,1075
Woche 38	29	-1,660 (1,1247)	-0,018 (0,3870) 0,8063	13	-1,864 (1,1622)	-0,167 (0,4215) 0,1784	16	-1,495 (1,1025)	0,104 (0,3200) 0,2151
Woche 48	28	-1,517 (0,9703)	0,018 (0,4221) 0,8225	12	-1,540 (0,8354)	-0,091 (0,4402) 0,4898	16	-1,499 (1,0873)	0,100 (0,4025) 0,3374
Woche 48 (LOCF)	29	-1,623 (1,1125)	0,019 (0,4146) 0,8020	13	-1,776 (1,1679)	-0,079 (0,4236) 0,5127	16	-1,499 (1,0873)	0,100 (0,4025) 0,3374
Veränderung des Gewicht-z-Scores gegenüber Baseline in der Langzeiterweiterung (Woche > 48)									

Studie: ICONIC	Gesamt ^a			MRX ^b			Placebo ^c		
Zeitpunkt	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d
Woche 60	17	-1,199 (0,8810)	0,084 (0,3865) 0,3821	8	-1,065 (0,7423)	-0,066 (0,2206) 0,4251	9	-1,317 (1,0180)	0,218 (0,4620) 0,1949
Woche 72	17	-1,294 (0,8946)	0,065 (0,3907) 0,5028	7	-1,276 (0,7852)	-0,125 (0,3293) 0,3528	10	-1,306 (1,0057)	0,198 (0,3888) 0,1415
Woche 84	19	-1,464 (0,9247)	-0,049 (0,4631) 0,6504	7	-1,451 (0,7613)	-0,300 (0,3316) 0,0537	12	-1,472 (1,0406)	0,097 (0,4769) 0,4936
Woche 96	19	-1,487 (1,0156)	0,030 (0,5326) 0,8101	6	-1,523 (0,6912)	-0,162 (0,3940) 0,3594	13	-1,471 (1,1607)	0,118 (0,5779) 0,4742
Woche 100 (LOCF)	29	-1,589 (1,1814)	0,054 (0,4548) 0,5306	13	-1,728 (1,2408)	-0,032 (0,4005) 0,7801	16	-1,476 (1,1588)	0,123 (0,4963) 0,3374
Woche 108	13	-1,704 (0,8981)	0,068 (0,5854) 0,6822	3	-1,964 (0,1469)	-0,217 (0,5965) 0,5925	10	-1,626 (1,0205)	0,154 (0,5853) 0,4276
Woche 120	15	-1,699 (0,8538)	-0,015 (0,5774) 0,9191	4	-1,575 (0,3626)	0,034 (0,7269) 0,9320	11	-1,744 (0,9863)	-0,033 (0,5540) 0,8461
Woche 132	16	-1,633 (0,9190)	0,056 (0,6733) 0,7458	4	-1,725 (0,3056)	-0,116 (0,6744) 0,7534	12	-1,602 (1,0593)	0,113 (0,6928) 0,5840
Woche 144	15	-1,558 (0,9505)	0,086 (0,6502) 0,6180	4	-1,667 (0,6226)	-0,058 (0,7354) 0,8849	11	-1,519 (1,0687)	0,138 (0,6468) 0,4959
Woche 156	15	-1,473 (0,9661)	0,171 (0,6454) 0,3233	4	-1,536 (0,7460)	0,072 (0,6227) 0,8313	11	-1,450 (1,0666)	0,206 (0,6794) 0,3376
Woche 168	15	-1,442 (1,0017)	0,202 (0,7231) 0,2970	4	-1,539 (0,8404)	0,070 (0,6868) 0,8521	11	-1,406 (1,0898)	0,250 (0,7622) 0,3013
Woche 180	14	-1,549 (1,0827)	0,126 (0,7898) 0,5597	3	-1,924 (0,1819)	-0,178 (0,5221) 0,6154	11	-1,447 (1,2099)	0,209 (0,8492) 0,4328
Woche 192	15	-1,469 (1,1349)	0,175 (0,8401) 0,4330	4	-1,581 (0,7660)	0,028 (0,6747) 0,9393	11	-1,428 (1,2729)	0,229 (0,9163) 0,4272
Woche 204	15	-1,479 (1,0842)	0,165 (0,7560) 0,4125	4	-1,515 (0,6031)	0,094 (0,5017) 0,7324	11	-1,466 (1,2392)	0,191 (0,8497) 0,4740

Studie: ICONIC	Gesamt ^a			MRX ^b			Placebo ^c		
Zeitpunkt	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d
Woche 216	15	-1,467 (1,1654)	0,177 (0,8218) 0,4187	4	-1,549 (0,6673)	0,059 (0,4423) 0,8054	11	-1,437 (1,3282)	0,219 (0,9378) 0,4556
Woche 228	10	-1,351 (1,2304)	0,249 (0,9820) 0,4431	1	-1,960	0,378	9	-1,284 (1,2852)	0,235 (1,0404) 0,5174
Woche 240	5	-1,766 (0,7125)	-0,023 (0,5783) 0,9329	0	--	--	5	-1,766 (0,7125)	-0,023 (0,5783) 0,9329
Woche 252	2	-1,591 (1,1165)	0,041 (0,8406) 0,9563	0	--	--	2	-1,591 (1,1165)	0,041 (0,8406) 0,9563
Woche 264	1	-2,812	-0,986	0	--	--	1	-2,812	-0,986
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. a: Die als „Gesamt“ bezeichnete Patientengruppe umfasst alle Patienten, unabhängig davon, ob sie in der randomisierten Absetzungsphase von Woche 19 bis 22 MRX oder Placebo erhielten. b: Die als „MRX“ bezeichnete Patientengruppe umfasst diejenigen Patienten, die in der Open-Label-Phase, in der randomisierten Absetzungsphase, in der Nach-Randomisierungs-Phase und in der Langzeiterweiterung MRX erhielten. c: Die als „Placebo“ bezeichnete Patientengruppe umfasst diejenigen Patienten, die in der randomisierten Absetzungsphase von Woche 19 bis 22 Placebo und in der Open-Label-Phase, der Nach-Randomisierungs-Phase sowie der Langzeitbeobachtung MRX erhielten. d: p-Wert des Student's t-Tests auf statistisch signifikante Veränderung Quelle: ICONIC Studienbericht [11] Appendix 8.1 Table 14.2.28.1									
MRX = Maralixibat-Chlorid; MW = Mittelwert; n/a = nicht zutreffend; SD = Standardabweichung									

In der gesamten ITT-Population der klinischen Studie ICONIC wurde während der Open-Label-Phase (Woche 1 bis 18) keine statistisch signifikante Veränderung des Gewicht-z-Scores gegenüber Baseline beobachtet, ebenso bei separater Auswertung der MRX- und der Placebo-Gruppe. Letztere erhielt während der Open-Label-Phase ebenfalls MRX.

Auch während der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 – 22) zeigte sich zu Woche 22 weder in der MRX-Gruppe noch in der Placebo-Gruppe eine statistisch signifikante Veränderung des Gewicht-z-Scores gegenüber Baseline.

In der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis Woche 48) wurde in beiden Behandlungsgruppen die Behandlung mit MRX fortgesetzt. Weiterhin war der Gewicht-z-Score sowohl in der Gesamtpopulation als auch bei separater Betrachtung beider Behandlungsgruppen gegenüber Baseline nicht signifikant verändert.

Auch in der Langzeiterweiterung ergab sich weder in der Gesamtpopulation noch bei separater Betrachtung der beiden Behandlungsgruppen eine statistisch signifikante Veränderung des Gewicht-z-Scores gegenüber Baseline.

Abbildung 4-16 zeigt die Änderung des Gewicht-z-Scores gegenüber Baseline in der die ITT-Population über die Dauer der Behandlung.

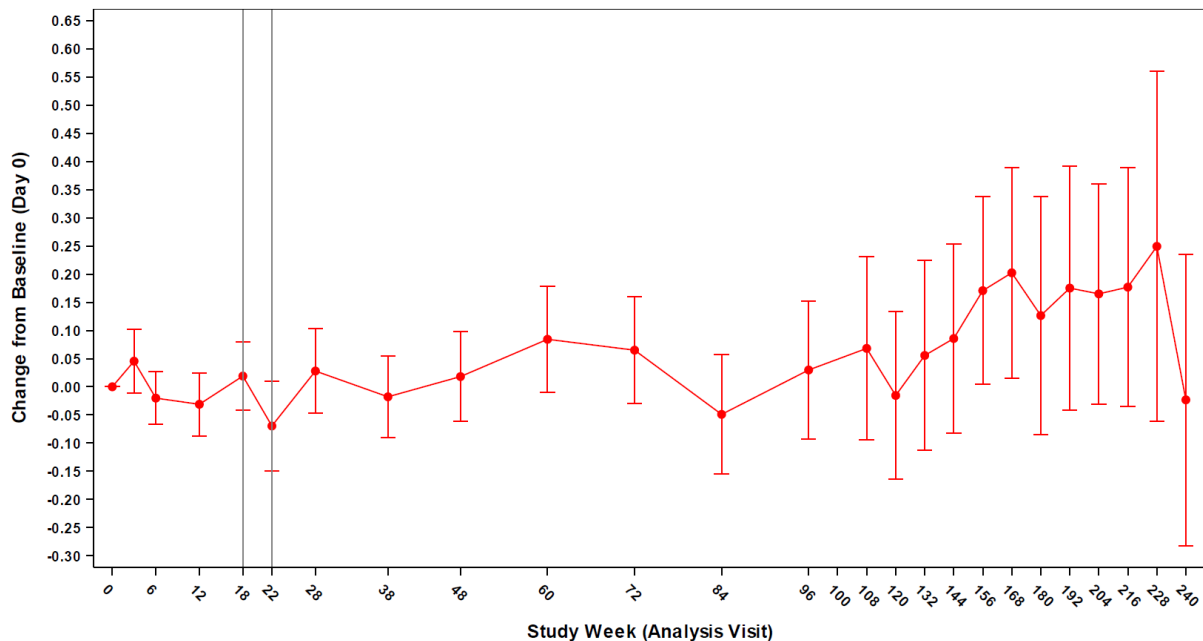


Abbildung 4-16: Mittelwert ($\pm$ SE) der Änderung des Gewicht-z-Scores gegenüber Baseline über die Zeit in der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.

Vertikale Linien markieren die randomisierte Absetzungsphase (Woche 19 – 22). In Woche 228 ist $n = 10$ und in Woche 240 ist $n = 5$. Werte nach Woche 240 ($n < 5$) sind nicht dargestellt. ITT = Intention-to-treat; SE = Standardfehler.[11]

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine Studie vorlag.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der klinischen Studie ICONIC sind aufgrund der Intervention und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.5 Endpunkt Morbidität: Eindruck der Änderung (ITT-Analyseset) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-52: Operationalisierung von „Eindruck der Änderung (ITT-Analyseset)“

Studie	Operationalisierung
ICONIC	Der Patienten-Eindruck der Änderung (Patient Impression of Change, PIC) wird von Patienten ab einem Alter von 9 Jahren ausgefüllt. Anhand des PIC bewertet der Patient auf einer 7-Punkte-Skala seine Wahrnehmung seines Juckreizes im Vergleich zu dem Juckreiz vor Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation. Ein niedriger Score bedeutet ein positiveres Ergebnis. Der PIC wurde während der Studie zu Woche 18, 22, 48 und während der Langzeiterweiterung erhoben. Dargestellt wird der Mittelwert mit SD zum Auswertungszeitpunkt für die gesamte ITT-Population, sowie zum einen für diejenigen Patienten innerhalb der Gesamtpopulation, die in der randomisierten Absetzungsphase MRX erhielten und zum anderen für diejenigen Patienten, die in der randomisierten Absetzungsphase Placebo erhielten. Für Woche 22 werden die beiden zuvor genannten Teilgruppen, aber nicht für die Gesamtpopulation dargestellt. Für die Auswertungszeitpunkte Woche 18, 48 und 100 wurden zusätzliche Analysen mit Imputation fehlender Werte mittels LOCF durchgeführt. Außerdem wird die Anzahl und der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung ($PIC \leq 3$, Responder) zum Auswertungszeitpunkt angegeben, für die gesamte ITT-Population, sowie zum einen für diejenigen Patienten innerhalb der Gesamtpopulation, die in der randomisierten Absetzungsphase MRX erhielten und zum anderen für diejenigen Patienten, die in der randomisierten Absetzungsphase Placebo erhielten. Die Veränderung zu Woche 22 wird für die beiden zuvor genannten Teilgruppen, aber nicht für die Gesamtpopulation dargestellt. Für die Auswertungszeitpunkte Woche 18, 22, 48 und 100 wurden zusätzliche Analysen mit Imputation fehlender Werte mittels LOCF durchgeführt. Auf statistische Signifikanz des Unterschieds zwischen der MRX- und der Placebo-Gruppe wurde mittels des exakten Tests nach Fisher getestet. Anhand des Betreuer-Eindrucks der Änderung (Caregiver Impression of Change, CIC) werden aus der Perspektive der betreuenden Person auf einer 7-Punkte-Skala die mit dem Juckreiz verbundene Symptome des Patienten mit den mit dem Juckreiz verbundenen Symptomen vor Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation verglichen. Ein niedriger Score bedeutet ein positiveres Ergebnis. Der CIC wurde während der Studie zu Woche 18, 22, 48 und während der Langzeiterweiterung erhoben. Für die Veränderung gegenüber Woche 18 wird für jede Behandlungsgruppe der Mittelwert mit SD zu Woche 18 und der Mittelwert mit SD zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt sowie der Mittelwert mit SD der Veränderung gegenüber Woche 18 angegeben. Auf statistische Signifikanz der Veränderung wurde mittels Student's t-Tests getestet. Datenbasis ist die ITT-Population. Zudem wird der Mittelwert mit SD zum Auswertungszeitpunkt dargestellt, für die gesamte ITT-Population, sowie zum einen für diejenigen Patienten innerhalb der Gesamtpopulation, die in der randomisierten Absetzungsphase MRX erhielten und zum anderen für diejenigen Patienten, die in der randomisierten Absetzungsphase Placebo erhielten. Für Woche 22

werden die beiden zuvor genannten Teilgruppen, aber nicht für die Gesamtpopulation dargestellt. Für die Auswertungszeitpunkte Woche 18, 48 und 100 wurden zusätzliche Analysen mit Imputation fehlender Werte mittels LOCF durchgeführt.

Des Weiteren wird die Anzahl und der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung ($CIC \leq 3$, Responder) zum Auswertungszeitpunkt angegeben, für die gesamte ITT-Population, sowie zum einen für diejenigen Patienten innerhalb der Gesamtpopulation, die in der randomisierten Absetzungsphase MRX erhielten und zum anderen für diejenigen Patienten, die in der randomisierten Absetzungsphase Placebo erhielten. Die Veränderung zu Woche 22 wird für die beiden zuvor genannten Teilgruppen, aber nicht für die Gesamtpopulation dargestellt. Für die Auswertungszeitpunkte Woche 18, 22, 48 und 100 wurden zusätzliche Analysen mit Imputation fehlender Werte mittels LOCF durchgeführt. Auf statistische Signifikanz des Unterschieds zwischen der MRX- und der Placebo-Gruppe wurde mittels des exakten Tests nach Fisher getestet.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Eindruck der Änderung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ICONIC	niedrig	ja ^a	ja ^a	ja	ja	niedrig
a: Angabe bezieht sich auf die randomisierte Absetzungsphase (Woche 19 – 22).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie ICONIC weist mit der 4-wöchigen randomisierten Absetzungsphase eine randomisierte Placebo-kontrollierte Phase auf, bei der die Endpunkterheber gegenüber der Behandlung verblindet waren. In der Open-Label-Phase, der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis 48) und während der Langzeiterweiterung (Woche > 48) erfolgte keine Verblindung und es gab keinen Kontrollarm. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Pruritus für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Patienten-Eindruck der Änderung – PIC – ITT-Population

Tabelle 4-54: Ergebnisse für „Patienten-Eindruck der Änderung – PIC“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: ICONIC	Gesamt^a		MRX^b		Placebo^c	
Zeitpunkt	N	MW (SD) zum Auswertungs- zeitpunkt	N	MW (SD) zum Auswertungs- zeitpunkt	N	MW (SD) zum Auswertungs- zeitpunkt
Patienten-Eindruck der Änderung – PIC – in der Open-Label-Phase (Woche 1 – 18)						
Woche 18	7	1,6 (0,98)	3	2,3 (1,15)	4	1,0 (0,00)
Woche 18 (LOCF)	7	1,6 (0,98)	3	2,3 (1,15)	4	1,0 (0,00)
Patienten-Eindruck der Änderung – PIC – in der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 – 22)						
Woche 22	n/a	n/a	3	2,0 (1,00)	5	2,8 (2,49)
Patienten-Eindruck der Änderung – PIC – in der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis Woche 48)						
Woche 48	6	1,5 (0,55)	3	1,3 (0,58)	3	1,7 (0,58)
Woche 48 (LOCF)	8	2,4 (2,00)	3	1,3 (0,58)	5	3,0 (2,35)
Patienten-Eindruck der Änderung – PIC – in der Langzeiterweiterung (Woche > 48)						
Woche 84	4	1,8 (0,96)	2	2,0 (1,41)	2	1,5 (0,71)
Woche 96	5	1,6 (0,89)	2	2,0 (1,41)	3	1,3 (0,58)
Woche 100 (LOCF)	8	2,3 (2,05)	3	1,7 (1,15)	5	2,6 (2,51)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. a: Die als „Gesamt“ bezeichnete Patientengruppe umfasst alle Patienten, unabhängig davon, ob sie in der randomisierten Absetzungsphase von Woche 19 bis 22 MRX oder Placebo erhielten. b: Die als „MRX“ bezeichnete Patientengruppe umfasst diejenigen Patienten, die in der Open-Label-Phase, in der randomisierten Absetzungsphase, in der Nach-Randomisierungs-Phase und in der Langzeiterweiterung MRX erhielten. c: Die als „Placebo“ bezeichnete Patientengruppe umfasst alle Patienten, die in der randomisierten Absetzungsphase von Woche 19 bis 22 Placebo und in der Open-Label-Phase sowie in der Nach-Randomisierungs-Phase MRX erhielten. Quelle: ICONIC Studienbericht [11] Table 14.2.35.1						
MRX = Maralixibat-Chlorid; MW = Mittelwert; n/a = nicht zutreffend; SD = Standardabweichung						

In der klinischen Studie ICONIC war die in die Analyse des PIC eingeschlossene Patientenzahl zu allen untersuchten Zeitpunkten gering ($n \leq 8$).

In der Gesamtpopulation wurde während der Open-Label-Phase (Woche 1 bis 18) zu Woche 18 ein mittlerer PIC-Score von 1,6 (LOCF; SD = 0,98) beobachtet. 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).

Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Patienten-Eindruck der Änderung – PIC – Responder (Score ≤ 3)“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: ICONIC	Gesamt ^a		MRX ^b		Placebo ^c		MRX ^b vs. Placebo ^c
Zeitpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	p-Wert ^d
Patienten-Eindruck der Änderung – PIC – Responder (Score ≤ 3) in der Open-Label-Phase (Woche 1 – 18)							
Woche 18	7	7 (100,0)	3	3 (100,0)	4	4 (100,0)	--
Woche 18 (LOCF)	7	7 (100,0)	3	3 (100,0)	4	4 (100,0)	--
Patienten-Eindruck der Änderung – PIC – Responder (Score ≤ 3) in der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 – 22)							
Woche 22	n/a	n/a	3	3 (100,0)	5	4 (80,0)	1,0000
Woche 22 (LOCF)	n/a	n/a	3	3 (100,0)	5	4 (80,0)	1,0000
Patienten-Eindruck der Änderung – PIC – Responder (Score ≤ 3) in der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis Woche 48)							
Woche 48	6	6 (100,0)	3	3 (100,0)	3	3 (100,0)	--
Woche 48 (LOCF)	8	7 (87,5)	3	3 (100,0)	5	4 (80,0)	1,0000
Patienten-Eindruck der Änderung – PIC – in der Langzeiterweiterung (Woche > 48)							
Woche 84	4	4 (100,0)	2	2 (100,0)	2	2 (100,0)	--
Woche 96	5	5 (100,0)	2	2 (100,0)	3	3 (100,0)	--
Woche 100 (LOCF)	8	7 (87,5)	3	3 (100,0)	5	4 (80,0)	1,0000
Woche 108	1	1 (100,0)	--	--	1	1 (100,0)	--
Woche 120	1	1 (100,0)	--	--	1	1 (100,0)	--
Woche 132	1	1 (100,0)	--	--	1	1 (100,0)	--
Woche 216	1	1 (100,0)	1	1 (100,0)	--	--	--

Studie: ICONIC	Gesamt ^a		MRX ^b		Placebo ^c		MRX ^b vs. Placebo ^c
Zeitpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	p-Wert ^d
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. a: Die als „Gesamt“ bezeichnete Patientengruppe umfasst alle Patienten, unabhängig davon, ob sie in der randomisierten Absetzungsphase von Woche 19 bis 22 MRX oder Placebo erhielten. b: Die als „MRX“ bezeichnete Patientengruppe umfasst diejenigen Patienten, die in der Open-Label-Phase, in der randomisierten Absetzungsphase, in der Nach-Randomisierungs-Phase und in der Langzeiterweiterung MRX erhielten. c: Die als „Placebo“ bezeichnete Patientengruppe umfasst diejenigen Patienten, die in der randomisierten Absetzungsphase von Woche 19 bis 22 Placebo und in der Open-Label-Phase, der Nach-Randomisierungs-Phase sowie der Langzeitbeobachtung MRX erhielten. d: p-Wert des exakten Tests nach Fisher Quelle: ICONIC Studienbericht [11] Table 14.2.35.2							
MRX = Maralixibat-Chlorid; MW = Mittelwert; n/a = nicht zutreffend							

PIC-Responder wurden definiert als Patienten mit einer Verbesserung, dies entspricht einem PIC-Score von maximal 3. Während der Open-Label-Phase (Woche 1 bis 18) der klinischen Studie ICONIC wurde zu Woche 18 in der Gesamtpopulation eine Ansprechrate von 100 % (LOCF) erreicht. Während der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 – 22) betrug der mittlere PIC-Score zu Woche 22 in der MRX-Gruppe 100 % (LOCF) und in der Placebo-Gruppe 80 % (LOCF). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p = 1,0000$). In der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis Woche 48), in der in beiden Behandlungsgruppen die Behandlung mit MRX fortgesetzt wurde, betrug die Ansprechrate zu Woche 48 in der Gesamtpopulation 87,5 % (LOCF), ebenso zu Woche 100 (LOCF) in der Langzeiterweiterung.

Betreuer-Eindruck der Änderung – CIC – ITT-Population

Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Morbidity: Betreuer-Eindruck der Änderung – CIC – Veränderung zu Woche 22 gegenüber Woche 18“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: ICONIC	MRX				Placebo			
Zeitpunkt	N	MW (SD) zu Woche 18	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	MW (SD) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt p-Wert	N	MW (SD) zu Woche 18	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	MW (SD) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt p-Wert
Veränderung des Betreuer-Eindrucks der Änderung gegenüber Woche 18								
Woche 22	13	1,9 (1,04)	1,9 (1,04)	0,0 (0,58) 1,0000	16	1,8 (0,93)	3,0 (2,58)	1,3 (2,32) 0,0481
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. a: p-Wert des Student's t-Tests auf statistisch signifikante Veränderung Quelle: ICONIC Studienbericht [11] Table 14.2.36.1 ITT = Intention-to-treat; MRX = Maralixibat-Chlorid; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung								

In der ITT-Population der klinischen Studie ICONIC wurde während der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 bis 22) 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 ($p = 1,000$).

Tabelle 4-57: Ergebnisse für „Betreuer-Eindruck der Änderung – CIC“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: ICONIC	Gesamt ^a		MRX ^b		Placebo ^c	
Zeitpunkt	N	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt
Betreuer-Eindruck der Änderung – CIC – in der Open-Label-Phase (Woche 1 – 18)						
Woche 18	29	1,8 (0,97)	13	1,9 (1,04)	16	1,8 (0,93)
Woche 18 (LOCF)	30	1,9 (1,03)	13	1,9 (1,04)	16	1,8 (0,93)
Betreuer-Eindruck der Änderung – CIC – in der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 – 22)						
Woche 22	n/a	n/a	13	1,9 (1,04)	16	3,0 (2,58)
Betreuer-Eindruck der Änderung – CIC – in der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis Woche 48)						
Woche 48	26	1,8 (1,20)	11	1,9 (1,04)	15	1,7 (1,33)

Studie: ICONIC	Gesamt ^a		MRX ^b		Placebo ^c	
Zeitpunkt	N	MW (SD) zum Auswertungs- zeitpunkt	N	MW (SD) zum Auswertungs- zeitpunkt	N	MW (SD) zum Auswertungs- zeitpunkt
Woche 48 (LOCF)	29	1,9 (1,16)	13	2,0 (1,00)	16	1,8 (1,29)
Betreuer-Eindruck der Änderung – CIC – in der Langzeiterweiterung (Woche > 48)						
Woche 84	13	2,0 (1,29)	6	2,5 (1,76)	7	1,6 (0,53)
Woche 96	16	1,6 (0,81)	6	2,0 (1,10)	10	1,4 (0,52)
Woche 100 (LOCF)	29	2,0 (1,21)	13	2,3 (1,03)	16	1,7 (1,30)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. a: Die als „Gesamt“ bezeichnete Patientengruppe umfasst alle Patienten, unabhängig davon, ob sie in der randomisierten Absetzungsphase von Woche 19 bis 22 MRX oder Placebo erhielten. b: Die als „MRX“ bezeichnete Patientengruppe umfasst diejenigen Patienten, die in der Open-Label-Phase, in der randomisierten Absetzungsphase, in der Nach-Randomisierungs-Phase und in der Langzeiterweiterung MRX erhielten. c: Die als „Placebo“ bezeichnete Patientengruppe umfasst diejenigen Patienten, die in der randomisierten Absetzungsphase von Woche 19 bis 22 Placebo und in der Open-Label-Phase, der Nach-Randomisierungs-Phase sowie der Langzeitbeobachtung MRX erhielten. Quelle: ICONIC Studienbericht [11] Table 14.2.36.1						
MRX = Maralixibat-Chlorid; MW = Mittelwert; n/a = nicht zutreffend; SD = Standardabweichung						

In der Gesamtpopulation der klinischen Studie ICONIC wurde während der Open-Label-Phase (Woche 1 bis 18) zu Woche 18 ein mittlerer CIC-Score von 1,9 (LOCF; SD = 1,03) beobachtet. Während der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 – 22) betrug der mittlere CIC-Score zu Woche 22 in der MRX-Gruppe 1,9 (SD = 1,04) und in der Placebo-Gruppe 3,0 (SD = 2,58). 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 CIC-Score in der Gesamtpopulation auf 1,9 (LOCF; SD = 1,16). In der Langzeiterweiterung betrug der mittlere CIC-Score zu Woche 100 in der Gesamtpopulation 2,0 (LOCF; SD = 1,21).

Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Betreuer-Eindruck der Änderung – CIC – Responder (Score ≤ 3)“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: ICONIC	Gesamt ^a		MRX ^b		Placebo ^c		MRX ^b vs. Placebo ^c
Zeitpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	p-Wert ^d
Betreuer-Eindruck der Änderung – CIC – Responder (Score ≤ 3) in der Open-Label-Phase (Woche 1 – 18)							
Woche 18	29	27 (93,1)	13	12 (92,3)	16	15 (93,8)	1,0000
Woche 18 (LOCF)	30	27 (90,0)	13	12 (92,3)	16	15 (93,8)	1,0000

Studie: ICONIC	Gesamt ^a		MRX ^b		Placebo ^c		MRX ^b vs. Placebo ^c
Zeitpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	p-Wert ^d
Betreuer-Eindruck der Änderung – CIC – Responder (Score ≤ 3) in der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 – 22)							
Woche 22	n/a	n/a	13	12 (92,3)	16	11 (68,8)	0,1834
Woche 22 (LOCF)	n/a	n/a	13	12 (92,3)	16	11 (68,8)	0,1834
Betreuer-Eindruck der Änderung – CIC – Responder (Score ≤ 3) in der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis Woche 48)							
Woche 48	26	24 (92,3)	11	10 (90,9)	15	14 (93,3)	1,0000
Woche 48 (LOCF)	29	27 (93,1)	13	12 (92,3)	16	15 (93,8)	1,0000
Betreuer-Eindruck der Änderung – CIC – in der Langzeiterweiterung (Woche > 48)							
Woche 84	13	11 (84,6)	6	4 (66,7)	7	7 (100,0)	0,1923
Woche 96	16	15 (93,8)	6	5 (83,3)	10	10 (100,0)	0,3750
Woche 100 (LOCF)	29	26 (89,7)	13	11 (84,6)	16	15 (93,8)	0,5731
Woche 108	5	5 (100,0)	--	--	5	5 (100,0)	--
Woche 120	2	2 (100,0)	--	--	2	2 (100,0)	--
Woche 132	3	3 (100,0)	--	--	3	3 (100,0)	--
Woche 216	1	1 (100,0)	1	1 (100,0)	--	--	--
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. a: Die als „Gesamt“ bezeichnete Patientengruppe umfasst alle Patienten, unabhängig davon, ob sie in der randomisierten Absetzungsphase von Woche 19 bis 22 MRX oder Placebo erhielten. b: Die als „MRX“ bezeichnete Patientengruppe umfasst diejenigen Patienten, die in der Open-Label-Phase, in der randomisierten Absetzungsphase, in der Nach-Randomisierungs-Phase und in der Langzeiterweiterung MRX erhielten. c: Die als „Placebo“ bezeichnete Patientengruppe umfasst diejenigen Patienten, die in der randomisierten Absetzungsphase von Woche 19 bis 22 Placebo und in der Open-Label-Phase, der Nach-Randomisierungs-Phase sowie der Langzeitbeobachtung MRX erhielten. d: p-Wert des exakten Tests nach Fisher Quelle: ICONIC Studienbericht [11] Table 14.2.36.2							
MRX = Maralixibat-Chlorid; MW = Mittelwert; n/a = nicht zutreffend							

CIC-Responder wurden definiert als Patienten mit einer Verbesserung, dies entspricht einem CIC-Score von maximal 3. Während der Open-Label-Phase (Woche 1 bis 18) der klinischen Studie ICONIC wurde zu Woche 18 in der Gesamtpopulation eine Ansprechrate von 90,0 % (LOCF) erreicht. Während der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 – 22) betrug der mittlere CIC-Score zu Woche 22 in der MRX-Gruppe 92,3 % (LOCF) und in der Placebo-Gruppe 68,8 % (LOCF). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p = 0,1834$). In der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis Woche 48), in der in beiden Behandlungsgruppen die Behandlung mit MRX fortgesetzt wurde, betrug die Ansprechrate in der Gesamtpopulation 93,1 % (LOCF). In der Langzeiterweiterung wurde zu Woche 100 in der Gesamtpopulation eine Ansprechrate von 89,7 % (LOCF) erreicht.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine Studie vorlag.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der klinischen Studie ICONIC sind aufgrund der Intervention und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.1.6 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-59: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“

Studie	Operationalisierung
ICONIC	Der Fragebogen Pediatric Quality of Life Inventory ist ein validiertes, modulares Instrument zur Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen. Das Hauptmodul besteht aus 23 Items gegliedert in 4 Domänen: Physische Funktionsfähigkeit, emotionale Funktionsfähigkeit, soziale Funktionsfähigkeit und schulische Funktionsfähigkeit. Jedes Item wird auf einer 5-Punkte-Likert-Skala bewertet. Zusätzlich zu dem generischen Hauptmodul wurde auch der multidimensionale Fragebogen zu Fatigue erhoben. Es wurde jeweils das altersgerechte Modul (1 – 12 Monate, 13 – 24 Monate, 2 – 4 Jahre, 5 – 7 Jahre, 8 – 12 Jahre oder 13 – 18 Jahre) basierend auf dem Alter zu Baseline während der gesamten Dauer der Studie verwendet. Die pädiatrische Selbsteinschätzung wurde bei Kindern und Jugendlichen ab 5 Jahren erhoben, der Bericht der Eltern für Kinder ab 1 Monat (Hauptmodul) bzw. ab 2 Jahren (multidimensionale Fragebogen zu Fatigue). Die Erhebung des Pediatric Quality of Life Inventory erfolgte während der Studie zu Baseline, Woche 18, 22, 48 und während der Langzeiterweiterung. Dargestellt werden der Gesamtscore der Pediatric Quality of Life Inventory sowie der Score der multidimensionalen Fatigue-Skala, jeweils für die Bewertung der Eltern. Für die Veränderung gegenüber Woche 18 wird für jede Behandlungsgruppe der Mittelwert mit SD zu Woche 18 und der Mittelwert mit SD zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt sowie der Mittelwert mit SD der Veränderung gegenüber Woche 18 angegeben. Auf statistische Signifikanz der Veränderung wurde mittels Student's t-Tests getestet. Datenbasis ist die ITT-Population. Zudem wurden die beiden Behandlungen MRX und Placebo während der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 – 22) anhand eines gemischten ANCOVA-Modells mit Behandlungsgruppe als festen Effekt und Baseline-Wert als Kovariate verglichen. Für den Auswertungszeitpunkt Woche 22 wurde eine zusätzliche Analyse mit Imputation fehlender Werte mittels LOCF durchgeführt. Dargestellt werden pro Behandlungsgruppe der LS-MW mit SE zu Woche 18, der LS-MW mit SE zum Auswertungszeitpunkt, der LS-MW mit SE der Veränderung zum Auswertungszeitpunkt und die LS-MWD mit 95%-KI sowie der p-Wert. Für die Veränderung gegenüber Baseline wird der Mittelwert mit SD zu Baseline und der Mittelwert mit SD zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt sowie der Mittelwert mit SD der Veränderung gegenüber Baseline angegeben. Für die Auswertungszeitpunkte Woche 18, 22, 48 und 100 wurden zusätzliche Analysen mit Imputation fehlender Werte mittels LOCF durchgeführt. Auf statistische Signifikanz der Veränderung wurde mittels Student's t-Tests getestet. Die Darstellung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt für die gesamte ITT-Population, sowie zum einen für diejenigen Patienten innerhalb der Gesamtpopulation, die in der randomisierten Absetzungsphase MRX erhielten und zum anderen für diejenigen Patienten, die in der randomisierten Absetzungsphase Placebo erhielten. Die Veränderung zu Woche 22 wird für die beiden zuvor genannten Teilgruppen, aber nicht für die Gesamtpopulation dargestellt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ICONIC	niedrig	ja ^a	ja ^a	ja	ja	niedrig
a: Angabe bezieht sich auf die randomisierte Absetzungsphase (Woche 19 – 22).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie ICONIC weist mit der 4-wöchigen randomisierten Absetzungsphase eine randomisierte Placebo-kontrollierte Phase auf, bei der die Endpunkterheber gegenüber der Behandlung verblindet waren. In der Open-Label-Phase, der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis 48) und während der Langzeiterweiterung (Woche > 48) erfolgte keine Verblindung und es gab keinen Kontrollarm. In die Analysen des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wurden für die Schlüsselzeitpunkte der jeweiligen Studienphase (Woche 18, 22, 48 und 100) alle Patienten der jeweiligen ITT-Population eingeschlossen und fehlende Werte mit der präspezifizierten LOCF-Methode imputiert, das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Pruritus für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Pediatric Quality of Life Inventory – Gesamtscore – ITT-Population

Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Lebensqualität: Pediatric Quality of Life Inventory – Veränderung des Gesamtscores gegenüber Woche 18“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: ICONIC		MRX			Placebo			
Zeitpunkt	N	MW (SD) zu Woche 18	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert	N	MW (SD) zu Woche 18	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert
Pediatric Quality of Life Inventory – Veränderung des Gesamtscores gegenüber Woche 18								
Woche 22	12	74,80 (10,370)	66,89 (15,358) (N=13)	-7,56 (14,188) 0,0918	16	68,24 (16,430)	59,87 (20,272)	-8,37 (16,262) 0,0573
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. a: p-Wert des Student's t-Tests auf statistisch signifikante Veränderung Quelle: ICONIC Studienbericht [11] Table 14.2.29.1								
ITT = Intention-to-treat; MRX = Maralixibat-Chlorid; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung								

In der ITT-Population der klinischen Studie ICONIC 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 des Pediatric Quality of Life Inventory 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.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für „Lebensqualität: Pediatric Quality of Life Inventory – Veränderung des Gesamtscores gegenüber Woche 18 – ANCOVA“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: ICONIC	MRX				Placebo				MRX vs. Placebo
Zeit- punkt	N	LS-MW (SE) zu Woche 18	LS-MW (SE) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE) Verän- derung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	LS-MW (SE) zu Woche 18	LS-MW (SE) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE) Verän- derung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	LS-MWD [95-%- KI] p-Wert ^a
Pediatric Quality of Life Inventory – Veränderung des Gesamtscores gegenüber Woche 18									
Woche 22	12	72,64 (3,915)	64,53 (4,768)	-6,69 (4,505)	16	69,86 (3,365)	61,79 (4,281)	-9,03 (3,886)	2,33 [-10,08; 14,75] 0,7018
Woche 22 (LOCF)	12	72,64 (3,915)	64,53 (4,768)	-6,69 (4,505)	16	69,86 (3,365)	61,79 (4,281)	-9,03 (3,886)	2,33 [-10,08; 14,75] 0,7018
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. a: p-Wert aus dem gemischten ANCOVA-Modell mit Behandlungsgruppe als festen Effekt und Baseline-Wert als Kovariate. Quelle: ICONIC Studienbericht [11] Appendix 8.1 Table 14.2.29.2									
ANCOVA = Kovarianzanalyse; KI = Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwertdifferenz; ITT = Intention-to-treat; MRX = Maralixibat-Chlorid; SD = Standardabweichung									

Die ANCOVA ergab, dass in der ITT-Population der klinischen Studie ICONIC während der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 bis 22) zu Woche 22 die Veränderung des LS-MW des Gesamtscores des Pediatric Quality of Life Inventory gegenüber Woche 18 zwischen der Placebo-Gruppe und der MRX-Gruppe nicht statistisch signifikant unterschiedlich war. Zu Woche 22 betrug die LS-MWD 2,33 Punkte (LOCF; 95-%-KI: [-10,08; 14,75]; p = 0,7018).

Tabelle 4-63: Ergebnisse für „Lebensqualität: Pediatric Quality of Life Inventory – Veränderung des Gesamtscores gegenüber Baseline“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: ICONIC	Gesamt ^a			MRX ^b			Placebo ^c		
Zeitpunkt	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d
Baseline	31	61,10 (16,988)	n/a	13	64,79 (13,773)	n/a	16	55,90 (17,800)	n/a
Pediatric Quality of Life Inventory – Veränderung des Gesamtscores gegenüber Baseline in der Open-Label-Phase (Woche 1 – 18)									
Woche 18	28	71,05 (14,308)	10,73 (16,237) 0,0016	12	74,80 (10,370)	8,59 (9,423) 0,0091	16	68,24 (16,430)	12,33 (20,076) 0,0267
Woche 18 (LOCF)	29	70,82 (14,102)	10,36 (16,066) 0,0017	12	74,80 (10,370)	8,59 (9,423) 0,0091	16	68,24 (16,430)	12,33 (20,076) 0,0267
Pediatric Quality of Life Inventory – Veränderung des Gesamtscores gegenüber Baseline in der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 – 22)									
Woche 22	n/a	n/a	n/a	13	66,89 (15,358)	2,10 (16,008) 0,6442	16	59,87 (20,272)	3,96 (20,270) 0,4464
Woche 22 (LOCF)	n/a	n/a	n/a	13	66,89 (15,358)	2,10 (16,008) 0,6442	16	59,87 (20,272)	3,96 (20,270) 0,4464
Pediatric Quality of Life Inventory – Veränderung des Gesamtscores gegenüber Baseline in der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis Woche 48)									
Woche 48	27	68,34 (15,499)	8,94 (18,735) 0,0200	12	66,58 (16,365)	2,13 (11,863) 0,5469	15	69,74 (15,196)	14,39 (21,672) 0,0222
Woche 48 (LOCF)	29	68,28 (14,675)	8,40 (18,268) 0,0196	13	66,28 (15,703)	1,50 (11,585) 0,6499	16	69,91 (14,087)	14,01 (20,994) 0,0175
Pediatric Quality of Life Inventory – Veränderung des Gesamtscores gegenüber Baseline in der Langzeiterweiterung (Woche > 48)									
Woche 60	15	69,74 (17,435)	12,71 (20,536) 0,0310	8	66,30 (21,152)	3,87 (15,592) 0,5049	7	73,68 (12,385)	22,81 (21,847) 0,0327
Woche 72	17	71,66 (14,539)	15,65 (20,080) 0,0054	7	67,57 (19,633)	3,06 (11,037) 0,4912	10	74,51 (9,838)	24,47 (20,635) 0,0046
Woche 84	16	69,29 (16,064)	12,43 (20,603) 0,0290	6	67,38 (19,678)	-0,83 (12,698) 0,8794	10	70,43 (14,529)	20,39 (20,744) 0,0125
Woche 96	18	64,37 (14,209)	8,10 (15,145) 0,0366	6	65,56 (13,763)	3,87 (12,908) 0,4952	12	63,78 (14,992)	10,21 (16,253) 0,0522

Studie: ICONIC	Gesamt ^a			MRX ^b			Placebo ^c		
Zeitpunkt	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d
Woche 100 (LOCF)	29	65,20 (14,984)	5,31 (14,782) 0,0633	13	65,89 (15,257)	1,10 (14,059) 0,7818	16	64,63 (15,235)	8,73 (14,898) 0,0334
Woche 108	11	67,66 (9,980)	10,08 (14,909) 0,0488	2	71,94 (8,250)	6,19 (1,459) 0,1051	9	66,71 (10,507)	10,94 (16,521) 0,0821
Woche 120	13	67,23 (14,111)	5,77 (22,229) 0,3681	3	67,59 (1,604)	-5,41 (15,701) 0,6112	10	67,12 (16,275)	9,12 (23,451) 0,2500
Woche 132	16	64,63 (17,265)	5,74 (23,792) 0,3496	4	61,63 (15,574)	-5,89 (20,988) 0,6135	12	65,64 (18,329)	9,62 (24,210) 0,1960
Woche 144	15	67,67 (14,528)	9,70 (18,047) 0,0561	4	68,17 (15,714)	0,64 (18,246) 0,9482	11	67,49 (14,875)	13,00 (17,643) 0,0346
Woche 156	15	67,94 (15,528)	9,97 (18,172) 0,0518	4	70,14 (19,885)	2,62 (23,872) 0,8403	11	67,13 (14,707)	12,65 (16,183) 0,0268
Woche 168	15	64,11 (12,358)	6,14 (18,476) 0,2188	4	61,66 (14,089)	-5,87 (24,858) 0,6692	11	64,99 (12,288)	10,51 (14,624) 0,0384
Woche 180	14	67,66 (14,954)	9,21 (19,367) 0,0985	3	70,28 (5,099)	-2,72 (19,094) 0,8278	11	66,95 (16,820)	12,47 (18,982) 0,0544
Woche 192	15	65,49 (12,939)	7,53 (17,878) 0,1251	4	67,09 (17,216)	-0,44 (25,210) 0,9744	11	64,91 (12,003)	10,43 (14,906) 0,0428
Woche 204	15	67,34 (17,536)	9,38 (20,192) 0,0937	4	72,57 (15,419)	5,05 (23,150) 0,6922	11	65,44 (18,555)	10,95 (19,996) 0,0994
Woche 216	15	67,58 (17,569)	9,61 (21,378) 0,1035	4	68,28 (15,862)	0,75 (22,963)	11	67,32 (18,878)	12,84 (20,948) 0,0695
Woche 228	10	69,02 (18,586)	15,48 (20,484) 0,0406	1	83,33	24,44	9	67,43 (18,978)	14,48 (21,469) 0,0776
Woche 240	5	70,54 (24,085)	20,81 (29,626) 0,1914	0	--	--	5	70,54 (24,085)	20,81 (29,626) 0,1914
Woche 252	2	79,89 (19,215)	13,04 (15,372) 0,4423	0	--	--	2	79,89 (19,215)	13,04 (15,372) 0,4423
Woche 264	1	63,04	-1,09	0	--	--	1	63,04	-1,09

Studie: ICONIC	Gesamt ^a			MRX ^b			Placebo ^c		
Zeitpunkt	N	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	MW (SD) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	MW (SD) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	MW (SD) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt p-Wert ^d
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. a: Die als „Gesamt“ bezeichnete Patientengruppe umfasst alle Patienten, unabhängig davon, ob sie in der randomisierten Absetzungsphase von Woche 19 bis 22 MRX oder Placebo erhielten. b: Die als „MRX“ bezeichnete Patientengruppe umfasst diejenigen Patienten, die in der Open-Label-Phase, in der randomisierten Absetzungsphase, in der Nach-Randomisierungs-Phase und in der Langzeiterweiterung MRX erhielten. c: Die als „Placebo“ bezeichnete Patientengruppe umfasst diejenigen Patienten, die in der randomisierten Absetzungsphase von Woche 19 bis 22 Placebo und in der Open-Label-Phase, der Nach-Randomisierungs-Phase sowie der Langzeitbeobachtung MRX erhielten. d: p-Wert des Student's t-Tests auf statistisch signifikante Veränderung Quelle: ICONIC Studienbericht [11] Appendix 8.1 Table 14.2.29.1 MRX = Maralixibat-Chlorid; MW = Mittelwert; n/a = nicht zutreffend; SD = Standardabweichung									

In der gesamten ITT-Population der klinischen Studie ICONIC wurde 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 Erhöhung betrug in der Gesamtpopulation 10,36 Punkte (LOCF; $p = 0,0017$). Die Erhöhung wurde auch bei separater Auswertung der MRX- und der Placebo-Gruppe beobachtet und war statistisch signifikant. Letztere Gruppe erhielt während der Open-Label-Phase ebenfalls MRX.

Während der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 – 22) zeigte sich in beiden Behandlungsgruppen kein statistisch signifikant veränderter Gesamtscore gegenüber Baseline. Zu Woche 22 betrug die Veränderung gegenüber Baseline in der MRX-Gruppe 2,10 Punkte (LOCF; $p = 0,6442$) und in der Placebo-Gruppe 3,96 Punkte (LOCF; $p = 0,4464$).

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 des Gesamtscores. Bei separater Betrachtung der beiden Behandlungsgruppen erreichte das Ausmaß der Erhöhung des Gesamtscores gegenüber Baseline nur in der Placebo-Gruppe statistische Signifikanz. 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, in der Placebo-Gruppe zu den Wochen 60, 72, 84, 100 (LOCF), 144, 156, 168 und 192. In der MRX-Gruppe ergab sich keine statistisch signifikante Veränderung des Gesamtscores gegenüber Baseline. Zu Woche 100 betrug die Veränderung des Gesamtscores gegenüber Baseline in der Gesamtpopulation 5,31 Punkte (LOCF; $p = 0,633$).

Abbildung 4-17 zeigt die Änderung des Gesamtscores des Pediatric Quality of Life Inventory gegenüber Baseline über die Dauer der Behandlung.

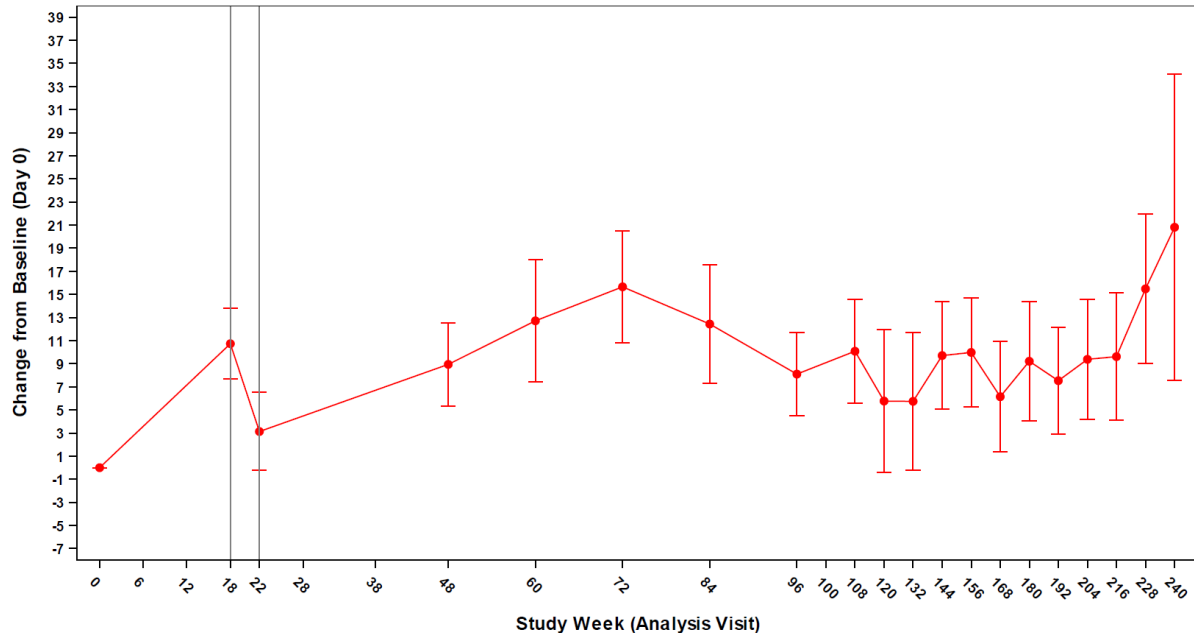


Abbildung 4-17: Pediatric Quality of Life Inventory: Mittelwert ($\pm$ SE) des Gesamtscores gegenüber Baseline über die Zeit in der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.

Vertikale Linien markieren die randomisierte Absetzungsphase (Woche 19 – 22). Werte nach Woche 240 ($n < 5$) sind nicht dargestellt. ITT = Intention-to-treat; SE = Standardfehler.[11]

Pediatric Quality of Life Inventory – multidimensionale Fatigue-Skala – ITT-Population

Tabelle 4-64: Ergebnisse für „Lebensqualität: Pediatric Quality of Life Inventory – Veränderung des Scores der multidimensionalen Fatigue-Skala zu Woche 22 gegenüber Woche 18“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: ICONIC		MRX			Placebo			
Zeitpunkt	N	MW (SD) zu Woche 18	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert	N	MW (SD) zu Woche 18	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert
Pediatric Quality of Life Inventory – Veränderung des Scores der multidimensionalen Fatigue-Skala gegenüber Woche 18								
Woche 22	9	74,85 (11,012)	67,64 (15,002) (N=10)	-3,55 (17,802) 0,5663	12	71,03 (14,878) (N=14)	57,64 (23,387)	-16,55 (30,718) 0,0888
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. a: p-Wert des Student's t-Tests auf statistisch signifikante Veränderung Quelle: ICONIC Studienbericht [11] Table 14.2.30.1								
ITT = Intention-to-treat; MRX = Maralixibat-Chlorid; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung								

In der ITT-Population der klinischen Studie ICONIC 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 Scores der multidimensionalen Fatigue-Skala gegenüber Woche 18 beobachtet. 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.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für „Lebensqualität: Pediatric Quality of Life Inventory – Veränderung des Scores der multidimensionalen Fatigue-Skala gegenüber Woche 18 – ANCOVA“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: ICONIC	MRX				Placebo				MRX vs. Placebo
Zeit- punkt	N	LS-MW (SE) zu Woche 18	LS-MW (SE) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE) Verän- derung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	LS-MW (SE) zu Woche 18	LS-MW (SE) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE) Verän- derung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	LS-MWD [95-%- KI] p-Wert ^a
Pediatric Quality of Life Inventory – Veränderung des Scores der multidimensionalen Fatigue-Skala gegenüber Woche 18									
Woche 22	9	74,59 (5,313)	62,02 (5,430) (N=10)	-2,96 (6,048)	12	71,07 (3,926) (N=14)	60,77 (4,676)	-16,99 (5,237)	14,03 [-2,78; 30,84] 0,0966
Woche 22 (LOCF)	9	74,59 (5,313)	62,02 (5,430) (N=10)	-2,96 (6,048)	12	71,07 (3,926) (N=14)	60,77 (4,676)	-16,99 (5,237)	14,03 [-2,78; 30,84] 0,0966
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. a: p-Wert aus dem gemischten ANCOVA-Modell mit Behandlungsgruppe als festen Effekt und Baseline-Wert als Kovariate. Quelle: ICONIC Studienbericht [11] Appendix 8.1 Table 14.2.30.2									
ANCOVA = Kovarianzanalyse; KI = Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwertdifferenz; ITT = Intention-to-treat; MRX = Maralixibat-Chlorid; SD = Standardabweichung									

Die ANCOVA ergab, dass in der ITT-Population der klinischen Studie ICONIC während der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 bis 22) zu Woche 22 die Veränderung des LS-MW des Scores der multidimensionalen Fatigue-Skala gegenüber Woche 18 zwischen der Placebo-Gruppe und der MRX-Gruppe nicht statistisch signifikant unterschiedlich war. Zu Woche 22 betrug die LS-MWD 14,03 Punkte (LOCF; 95-%-KI: [-2,78; 30,84]; p = 0,0966).

Tabelle 4-66: Ergebnisse für „Lebensqualität: Pediatric Quality of Life Inventory – Veränderung des Scores der multidimensionalen Fatigue-Skala gegenüber Baseline“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: ICONIC	Gesamt ^a			MRX ^b			Placebo ^c		
Zeitpunkt	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d
Baseline	24	52,72 (23,296)	n/a	9	60,34 (18,030)	n/a	14	45,34 (23,837)	n/a
Pediatric Quality of Life Inventory – Veränderung des Scores der multidimensionalen Fatigue-Skala gegenüber Baseline in der Open-Label-Phase (Woche 1 – 18)									
Woche 18	23	72,52 (13,361)	20,39 (25,893) 0,0013	9	74,85 (11,012)	11,11 (15,853) 0,0879 (N=8)	14	71,03 (14,878)	25,69 (29,401) 0,0061
Woche 18 (LOCF)	23	72,52 (13,361)	20,39 (25,893) 0,0013	9	74,85 (11,012)	11,11 (15,853) 0,0879 (N=8)	14	71,03 (14,878)	25,69 (29,401) 0,0061
Pediatric Quality of Life Inventory – Veränderung des Scores der multidimensionalen Fatigue-Skala gegenüber Baseline in der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 – 22)									
Woche 22	n/a	n/a	n/a	9	67,64 (15,002) (N=10)	5,86 (17,878) 0,3539	12	57,64 (23,387)	9,49 (17,755) 0,0911
Woche 22 (LOCF)	n/a	n/a	n/a	9	67,64 (15,002) (N=10)	5,86 (17,878) 0,3539	12	57,64 (23,387)	9,49 (17,755) 0,0911
Pediatric Quality of Life Inventory – Veränderung des Scores der multidimensionalen Fatigue-Skala gegenüber Baseline in der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis Woche 48)									
Woche 48	21	73,99 (15,455) (N=22)	20,30 (24,870) 0,0013	9	71,25 (19,334) (N=10)	7,72 (17,720) 0,2277	12	76,27 (11,732)	29,75 (25,872) 0,0021
Woche 48 (LOCF)	22	74,03 (15,101) (N=23)	20,20 (24,276) 0,0008	9	71,25 (19,334) (N=10)	7,72 (17,720) 0,2277	13	76,18 (11,238)	28,85 (24,982) 0,0013
Pediatric Quality of Life Inventory – Veränderung des Scores der multidimensionalen Fatigue-Skala gegenüber Baseline in der Langzeiterweiterung (Woche > 48)									
Woche 60	13	69,25 (14,878) (N=14)	24,57 (19,579) 0,0007	5	71,76 (19,218) (N=6)	15,00 (17,716) 0,1313	8	67,36 (11,738)	30,56 (19,274) 0,0029
Woche 72	15	67,54 (18,396) (N=16)	22,60 (26,453) 0,0052	5	61,34 (26,212) (N=6)	2,22 (13,700) 0,7352	10	71,27 (11,887)	32,79 (25,669) 0,0029
Woche 84	14	68,89 (19,085) (N=15)	23,51 (28,120) 0,0080	4	62,78 (26,741) (N=5)	-1,39 (16,705) 0,8785	10	71,94 (14,754)	33,47 (25,755) 0,0026

Studie: ICONIC	Gesamt ^a			MRX ^b			Placebo ^c		
Zeitpunkt	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d
Woche 96	16	56,94 (14,760)	12,85 (15,303) 0,0043	5	56,94 (15,528)	5,28 (13,081) 0,4180	11	56,94 (15,176)	16,29 (15,529) 0,0059
Woche 100 (LOCF)	23	62,50 (18,991) (N=24)	9,84 (17,311) 0,0123	9	65,56 (20,959) (N=10)	1,85 (17,582) 0,7601	14	60,32 (17,934)	14,98 (15,630) 0,0033
Woche 108	10	73,19 (11,398)	24,86 (21,640) 0,0055	1	76,39	5,56	9	72,84 (12,030)	27,01 (21,796) 0,0059
Woche 120	12	69,79 (12,936)	16,78 (23,055) 0,0284	2	68,06 (1,964)	-3,47 (2,946) 0,3440	10	70,14 (14,258)	20,83 (23,222) 0,0195
Woche 132	15	68,70 (18,440)	19,91 (25,179) 0,0084	3	67,59 (20,238)	6,94 (12,729) 0,4444	12	68,98 (18,917)	23,15 (26,836) 0,0123
Woche 144	14	69,84 (16,026)	22,02 (23,405) 0,0038	3	66,20 (8,821)	5,56 (16,667) 0,6220	11	70,83 (17,699)	26,52 (23,517) 0,0038
Woche 156	14	70,04 (16,753)	22,22 (21,281) 0,0018	3	67,13 (15,487)	6,48 (20,475) 0,6385	11	70,83 (17,710)	26,52 (20,255) 0,0015
Woche 168	14	63,49 (14,021)	15,67 (20,911) 0,0149	3	60,19 (2,891)	-0,46 (21,033) 0,9731	11	64,39 (15,803)	20,08 (19,507) 0,0066
Woche 180	13	69,66 (20,490)	21,15 (25,084) 0,0103	2	63,89 (7,857)	-7,64 (8,839) 0,4365	11	70,71 (22,130)	26,39 (23,480) 0,0039
Woche 192	14	67,56 (12,394)	19,74 (17,796) 0,0011	3	64,81 (10,047)	4,17 (17,403) 0,7186	11	68,31 (13,290)	23,99 (16,079) 0,0006
Woche 204	14	65,18 (19,758)	17,36 (19,617) 0,0056	3	66,20 (17,586)	5,56 (15,652) 0,6013	11	64,90 (21,101)	20,58 (19,952) 0,0065
Woche 216	14	64,68 (21,209)	16,87 (22,034) 0,0133	3	59,72 (18,215)	-0,93 (12,602) 0,9104	11	66,04 (22,561)	21,72 (21,875) 0,0081
Woche 228	9	69,44 (21,064)	25,31 (21,447) 0,0076	0	--	--	9	69,44 (21,064)	25,31 (21,447) 0,0076
Woche 240	5	76,67 (24,244)	32,22 (26,323) 0,0521	0	--	--	5	76,67 (24,244)	32,22 (26,323) 0,0521

Studie: ICONIC	Gesamt ^a			MRX ^b			Placebo ^c		
Zeitpunkt	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d	N	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	MW (SD) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt p-Wert ^d
Woche 252	2	81,25 (8,839)	25,00 (27,499) 0,4208	0	--	--	2	81,25 (8,839)	25,00 (27,499) 0,4208
Woche 264	1	84,72	2,78	0	--	--	1	84,72	2,78
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. a: Die als „Gesamt“ bezeichnete Patientengruppe umfasst alle Patienten, unabhängig davon, ob sie in der randomisierten Absetzungsphase von Woche 19 bis 22 MRX oder Placebo erhielten. b: Die als „MRX“ bezeichnete Patientengruppe umfasst diejenigen Patienten, die in der Open-Label-Phase, in der randomisierten Absetzungsphase, in der Nach-Randomisierungs-Phase und in der Langzeiterweiterung MRX erhielten. c: Die als „Placebo“ bezeichnete Patientengruppe umfasst diejenigen Patienten, die in der randomisierten Absetzungsphase von Woche 19 bis 22 Placebo und in der Open-Label-Phase, der Nach-Randomisierungs-Phase sowie der Langzeitbeobachtung MRX erhielten. d: p-Wert des Student's t-Tests auf statistisch signifikante Veränderung Quelle: ICONIC Studienbericht [11] Appendix 8.1 Table 14.2.30.1									
MRX = Maralixibat-Chlorid; MW = Mittelwert; n/a = nicht zutreffend; SD = Standardabweichung									

In der gesamten ITT-Population der klinischen Studie ICONIC wurde während der Open-Label-Phase (Woche 1 bis 18) zu Woche 18 eine statistisch signifikante Erhöhung (Verbesserung) des Scores der multidimensionalen Fatigue-Skala gegenüber Baseline beobachtet. Die Erhöhung des Scores betrug in der Gesamtpopulation 20,39 Punkte (LOCF; $p = 0,0013$). Auch bei separater Auswertung der MRX- und der Placebo-Gruppe zeigte sich jeweils eine Erhöhung des Scores, sie erreichte jedoch nur in der Placebo-Gruppe statistische Signifikanz. Letztere Gruppe erhielt während der Open-Label-Phase ebenfalls MRX.

Während der randomisierten Absetzungsphase (Woche 19 – 22) zeigte sich zu Woche 22 in beiden Behandlungsgruppen kein statistisch signifikant veränderter Score gegenüber Baseline. Zu Woche 22 betrug die Veränderung gegenüber Baseline in der MRX-Gruppe 5,86 Punkte (LOCF; $p = 0,3539$) und in der Placebo-Gruppe 9,49 Punkte (LOCF; $p = 0,0911$).

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. Bei separater Betrachtung der beiden Behandlungsgruppen erreichte das Ausmaß der Erhöhung des Scores gegenüber Baseline nur in der Placebo-Gruppe statistische Signifikanz. 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, ebenso in der Placebo-Gruppe. In der MRX-

Gruppe zeigte sich keine statistisch signifikante Veränderung gegenüber Baseline. Zu Woche 100 betrug die die Erhöhung des Scores gegenüber Baseline in der Gesamtpopulation 9,84 Punkte (LOCF; $p = 0,0123$).

Abbildung 4-18 zeigt die Änderung des Scores der multidimensionalen Fatigue-Skala gegenüber Baseline über die Dauer der Behandlung.

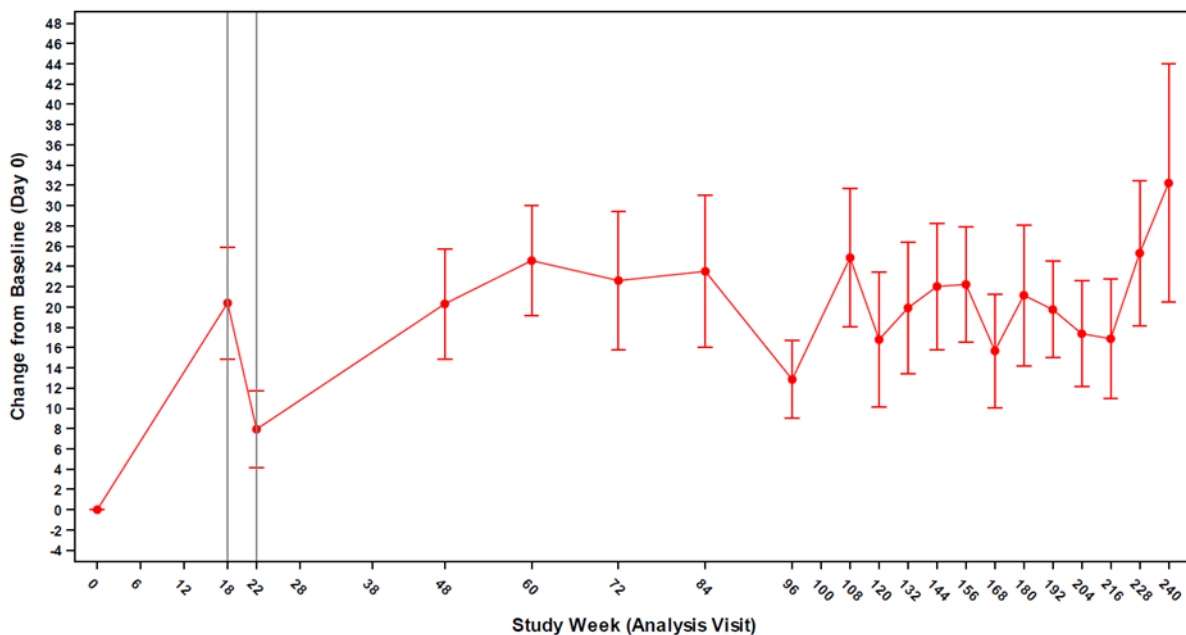


Abbildung 4-18: Pediatric Quality of Life Inventory: Mittelwert ($\pm$ SE) des Scores der multidimensionalen Fatigue-Skala gegenüber Baseline über die Zeit in der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.

Vertikale Linien markieren die randomisierte Absetzungsphase (Woche 19 – 22). Werte nach Woche 240 ($n < 5$) sind nicht dargestellt. ITT = Intention-to-treat; SE = Standardfehler.[11]

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine Studie vorlag.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der klinischen Studie ICONIC sind aufgrund der Intervention und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.1.7 Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – RCT

Tabelle 4-67: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
ICONIC	Alle unerwünschten Ereignisse (UE) wurden als während der Behandlung auftretende UE (treatment-emergent adverse events, TEAE) erfasst, also als UE, die bei oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten. Für die Codierung der UE wurde die MedDRA-Version 22.1 genutzt. Die Einteilung in Schweregrade erfolgte gemäß CTCAE Version 4.0. Die UE werden wie folgt dargestellt: • Überblick: Jegliche UE; schwere UE; schwerwiegende UE; UE, die zum Behandlungsabbruch führten • Jegliche UE nach SOC und PT gemäß MedDRA-Kodierung – mit mindestens 10 % Inzidenz • Schwerwiegende UE nach SOC und PT gemäß MedDRA-Kodierung – mit mindestens 5 % Inzidenz • Schwere UE nach SOC und PT gemäß MedDRA-Kodierung – mit mindestens 5 % Inzidenz • Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT gemäß MedDRA-Kodierung • UE von speziellem Interesse (UESI): Jegliche UESI; schwerwiegende UESI (SUESI); schwere UESI (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) ○ Diarrhoe (definiert als PT „Diarrhoe“ oder PT „Gastroenteritis“). ○ Ereignisse im Zusammenhang mit erhöhtem Bilirubin (definiert als PT „Bilirubin im Blut erhöht“) ○ Ereignisse im Zusammenhang mit erhöhten Transaminasen (definiert als PT „Alaninaminotransferase erhöht“ und PT „Aspartataminotransferase erhöht“) ○ Ereignisse im Zusammenhang mit Mängeln der fettlöslichen Vitamine (definiert als folgende PT: Vitamin A-Mangel, Vitamin A anormal, Vitamin A vermindert, Durch Vitamin-A-Mangel bedingte Hornhauterkrankungen, Nachtblindheit, Ketokomalazie, Hämorrhagische Erkrankungen der Neugeborenen, Xerophthalmie, Wachstumsretardierung, Nagelerkrankung, Trockene Haut, Augenerkrankung, Augenreizung, Juckreiz am Auge, Vitamin D-Mangel, Vitamin D anormal, Vitamin D vermindert, Rachitis, Osteomalazie, Osteoporose, Osteopenie, Herzfrequenz anormal, Herzfrequenz erhöht, Herzfrequenz unregelmäßig, Tachykardie, Arrhythmie, Hypokalzämie, Tetanie, Zittern, Reizbarkeit, Hunger, Krampfanfall, Verwirrheitszustand, Angst, Ermüdung, Kalzium-Mangel, Blässe, Palpitation, Hyperhidrosis, Paraesthesie oral, Demineralisierung der Zähne, Knochendeformation, Knochendichte anormal, Knochendichte vermindert, Frakturen, Vitamin E-Mangel, Vitamin E vermindert, Hyporeflexie, Ataxie, Nystagmus, Areflexie, Ophthalmoplegie, Sehschärfe vermindert, Sehverschlechterung, Verhaltensauffälligkeiten,

Persönlichkeitsstörung, Persönlichkeitsveränderung, Muskelschwund, Muskelerkrankung, Muskelspasmen, Haarerkrankung, Alopezie, Alopecia areata, Vitamin K-Mangel, Vitamin K vermindert, Mittleres Thrombozytenvolumen anormal, Mittleres Thrombozytenvolumen vermindert, Thrombozytenzahl anormal, Thrombozytenzahl vermindert, Kalte Füße, Kalte Hände, Kalte Hände und Füße, Kälte der Gliedmaßen, Kälte in den unteren Extremitäten, Glucose im Blut erhöht, Blutungszeit anormal, Blutungszeit verlängert, Gerinnungszeit anormal, Gerinnungszeit verlängert, International Normalised Ratio erhöht, International Normalised Ratio anormal, Blutung, Melaena, Epistaxis, Hämatochezie, Hämoptyse) (Statistischer Analyseplan Appendix 3, S. 127ff [43])

Es wird jeweils Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis dargestellt.

Datenbasis: Sicherheitspopulation. Ereignisse, die unter einer Dosis über 400 µg/kg/Tag auftraten, wurden nicht gewertet. Patienten, die die Studie während der Open-Label Phase beendeten, sind in den Analysen der nachfolgenden Phasen nicht enthalten.

Die Analysen basieren auf dem finalen Datenschnitt vom 21. August 2020.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ICONIC	niedrig	ja ^a	ja ^a	ja	ja	niedrig
a: Angabe bezieht sich auf die randomisierte Absetzungsphase (Woche 19 – 22).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie ICONIC weist mit der 4-wöchigen randomisierten Absetzungsphase eine randomisierte Placebo-kontrollierte Phase auf, bei der die Endpunkterheber gegenüber der Behandlung verblindet waren. In der Open-Label-Phase, der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis 48) und während der Langzeiterweiterung (Woche > 48) erfolgte keine Verblindung und es gab keinen Kontrollarm. In die Analysen des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse“ erfolgten auf Grundlage Sicherheits-Population eingeschlossen. Patienten, die die Studie während der Open-Label Phase beendeten, sind in den Analysen der nachfolgenden Phasen nicht enthalten. Ereignisse, die unter einer Dosis über 400 µg/kg/Tag auftraten, wurden

nicht gewertet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Pruritus für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Überblick

Tabelle 4-69: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Open-Label Phase	Randomisierte Absetzungsphase ^a		Nach-Randomisierungs-Phase (Woche >22 bis 48) ^a	Langzeit-erweiterung (Woche >48) ^a
Gesamt	MRX	Placebo	MRX	MRX
Jegliche unerwünschte Ereignisse				
30/31 (96,8%)	7/13 (53,8%)	12/16 (75%)	25/29 (86,2%)	23/23 (100%)
Schwere unerwünschte Ereignisse (NCI-CTCAE-Grad ≥3)				
4/31 (12,9%)	0/13 (0%)	1/16 (6,3%)	3/29 (10,3%)	4/23 (17,4%)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
4/31 (12,9%)	1/13 (7,7%)	1/16 (6,3%)	5/29 (17,2%)	2/23 (8,7%)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten				
2/31 (6,5%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	2/29 (6,9%)	2/23 (8,7%)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population, Ereignisse, die unter einer Dosis über 400 µg/kg/Tag auftraten, wurden nicht gewertet.				
a: Patienten, die die Studie während der Open-Label Phase beendeten, sind nicht enthalten.				
MRX = Maralixibat-Chlorid; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events				

In der Sicherheitspopulation der klinischen Studie ICONIC traten während der Open-Label-Phase, in der alle Patienten MRX erhielten, bei 96,8 % der Patienten UE auf. Jeweils 12,9 % der Patienten erlitten schwere bzw. schwerwiegende UE. Bei 6,5 % der Patienten führten UE zum Behandlungsabbruch.

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

Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC

Tabelle 4-70: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC“ aus Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Open-Label Phase	Randomisierte Absetzungsphase ^a		Nach-Randomisierungs-Phase (Woche >22 bis 48) ^a	Langzeit-erweiterung (Woche >48) ^a
MRX	MRX	Placebo	MRX	MRX
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
7/31 (22,6%)	0/13 (0%)	3/16 (18,8%)	10/29 (34,5%)	11/23 (47,8%)
SOC Augenerkrankungen				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	0/23 (0%)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
8/31 (25,8%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	7/29 (24,1%)	8/23 (34,8%)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
4/31 (12,9%)	2/13 (15,4%)	5/16 (31,2%)	3/29 (10,3%)	0/23 (0%)
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
2/31 (6,5%)	0/13 (0%)	2/16 (12,5%)	1/29 (3,4%)	0/23 (0%)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	3/23 (13%)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
22/31 (71%)	2/13 (15,4%)	3/16 (18,8%)	14/29 (48,3%)	13/23 (56,5%)
SOC Erkrankungen des Immunsystems				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	1/23 (4,3%)
SOC Erkrankungen des Nervensystems				
7/31 (22,6%)	0/13 (0%)	1/16 (6,3%)	2/29 (6,9%)	4/23 (17,4%)
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				
2/31 (6,5%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	3/29 (10,3%)	2/23 (8,7%)
SOC Gefaesserkrankungen				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	1/16 (6,3%)	1/29 (3,4%)	0/23 (0%)
SOC Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	1/23 (4,3%)

Open-Label Phase	Randomisierte Absetzungsphase ^a		Nach-Randomisierungs-Phase (Woche >22 bis 48) ^a	Langzeit-erweiterung (Woche >48) ^a
MRX	MRX	Placebo	MRX	MRX
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
21/31 (67,7%)	6/13 (46,2%)	4/16 (25%)	15/29 (51,7%)	16/23 (69,6%)
SOC Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	1/23 (4,3%)
SOC Leber- und Gallenerkrankungen				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	1/23 (4,3%)
SOC Psychiatrische Erkrankungen				
3/31 (9,7%)	0/13 (0%)	1/16 (6,3%)	0/29 (0%)	2/23 (8,7%)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	4/23 (17,4%)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
3/31 (9,7%)	1/13 (7,7%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	1/23 (4,3%)
SOC Untersuchungen				
2/31 (6,5%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	4/23 (17,4%)
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
8/31 (25,8%)	0/13 (0%)	1/16 (6,3%)	6/29 (20,7%)	6/23 (26,1%)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population. Ereignisse, die unter einer Dosis über 400 µg/kg/Tag auftraten, wurden nicht gewertet. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 22.1 genutzt. a: Patienten, die die Studie während der Open-Label Phase beendeten, sind nicht enthalten.				
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MRX = Maralixibat-Chlorid; SOC = MedDRA System Organ Class				

In der Sicherheitspopulation der klinischen Studie ICONIC ereigneten sich während der Open-Label-Phase am häufigsten, bei 71 % der Patienten, UE der SOC **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**. Mit 67,7 % traten am zweithäufigsten UE der SOC **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** auf.

Während der randomisierten Absetzungsphase ereigneten sich in der MRX-Gruppe am häufigsten UE der SOC **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** (46,2 %) und am zweithäufigsten jeweils UE der SOC **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** (15,4 %) und UE der SOC **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes** (15,4 %). Letztere stellten in der Placebo-Gruppe mit 31,2 % die häufigsten UE nach SOC dar. UE der SOC **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** traten in der Placebo-Gruppe am zweithäufigsten auf (25 %).

Sowohl in der Nach-Randomisierungs-Phase und als auch in der Langzeiterweiterung waren **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** (Nach-Randomisierungs-Phase: 51,7 %; Langzeiterweiterung: 69,6 %), **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** (Nach-Randomisierungs-Phase: 48,3 %; Langzeiterweiterung: 56,5 %) und **Allgemeine Erkrankungen und**

Beschwerden am Verabreichungsort (Nach-Randomisierungs-Phase: 34,5 %; Langzeiterweiterung: 47,8 %) die drei SOC, aus denen sich am häufigsten UE ereigneten.

Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT

Tabelle 4-71: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT“ aus Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Open-Label Phase	Randomisierte Absetzungsphase ^a		Nach-Randomisierungs-Phase (Woche >22 bis 48) ^a	Langzeiterweiterung (Woche >48) ^a
MRX	MRX	Placebo	MRX	MRX
PT Abdominale Beschwerden				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	1/23 (4,3%)
PT Abdominalschmerz				
12/31 (38,7%)	1/13 (7,7%)	1/16 (6,3%)	6/29 (20,7%)	7/23 (30,4%)
PT Absichtliche Selbstverstümmelung				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Abszess				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Akute Nierenschädigung				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	0/23 (0%)
PT Alaninaminotransferase erhöht				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	3/23 (13%)
PT Alopezie				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Anaemie				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	1/23 (4,3%)
PT Appetit vermindert				
2/31 (6,5%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Arthralgie				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	1/23 (4,3%)
PT Aspartataminotransferase erhöht				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	1/23 (4,3%)
PT Asthma				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Atemanhalten				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	1/23 (4,3%)
PT Atemwegsinfektion				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	1/16 (6,3%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Baenderzerrung				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	0/23 (0%)
PT Bilirubin im Blut erhöht				

Open-Label Phase	Randomisierte Absetzungsphase ^a		Nach-Randomisierungs-Phase (Woche >22 bis 48) ^a	Langzeit-erweiterung (Woche >48) ^a
MRX	MRX	Placebo	MRX	MRX
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	0/23 (0%)
PT Bronchitis				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	2/23 (8,7%)
PT Brustkorbschmerz				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	1/16 (6,3%)	1/29 (3,4%)	0/23 (0%)
PT Chromaturie				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	1/16 (6,3%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Dehydration				
1/31 (3,2%)	1/13 (7,7%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Dermatitis infiziert				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	1/23 (4,3%)
PT Diarrhoe				
13/31 (41,9%)	1/13 (7,7%)	1/16 (6,3%)	5/29 (17,2%)	4/23 (17,4%)
PT Durch Pilze verursachte Hautinfektion				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	1/23 (4,3%)
PT Dysphonie				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	1/23 (4,3%)
PT Dyspnoe				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	0/23 (0%)
PT Dysurie				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Enuresis				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Epistaxis				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	1/23 (4,3%)
PT Epstein-Barr-Virusinfektion				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	0/23 (0%)
PT Erbrechen				
11/31 (35,5%)	1/13 (7,7%)	1/16 (6,3%)	3/29 (10,3%)	6/23 (26,1%)
PT Ermüdung				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	0/23 (0%)
PT Erythem				
0/31 (0%)	1/13 (7,7%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Extradurales Haematom				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Fieber				
6/31 (19,4%)	0/13 (0%)	2/16 (12,5%)	7/29 (24,1%)	10/23 (43,5%)
PT Flankenschmerz				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	1/23 (4,3%)

Open-Label Phase	Randomisierte Absetzungsphase ^a		Nach-Randomisierungs-Phase (Woche >22 bis 48) ^a	Langzeit-erweiterung (Woche >48) ^a
MRX	MRX	Placebo	MRX	MRX
PT Gastritis				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	1/23 (4,3%)
PT Gastroenteritis				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	1/16 (6,3%)	2/29 (6,9%)	3/23 (13%)
PT Gastrostomie				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	0/23 (0%)
PT Gesichtsverletzung				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Grippe				
2/31 (6,5%)	1/13 (7,7%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	1/23 (4,3%)
PT Grippeähnliche Erkrankung				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	2/29 (6,9%)	1/23 (4,3%)
PT Haematochezie				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	1/23 (4,3%)
PT Haemorrhagischer Schock				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	1/16 (6,3%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Halluzination, optisch				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Harnwegsinfektion				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Hautabschuerfung				
2/31 (6,5%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	1/23 (4,3%)
PT Hauteinriss				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	2/29 (6,9%)	0/23 (0%)
PT Hautinfektion				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	0/23 (0%)
PT Hepatomegalie				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	1/23 (4,3%)
PT Husten				
3/31 (9,7%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	3/29 (10,3%)	7/23 (30,4%)
PT Hyperaesthesie				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	1/23 (4,3%)
PT Hypermetropie				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Hypertonie				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	1/16 (6,3%)	1/29 (3,4%)	0/23 (0%)
PT Ikterus				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	0/23 (0%)
PT Impfkomplikation				

Open-Label Phase	Randomisierte Absetzungsphase ^a		Nach-Randomisierungs-Phase (Woche >22 bis 48) ^a	Langzeit-erweiterung (Woche >48) ^a
MRX	MRX	Placebo	MRX	MRX
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	1/23 (4,3%)
PT Infektion der oberen Atemwege				
6/31 (19,4%)	2/13 (15,4%)	0/16 (0%)	3/29 (10,3%)	2/23 (8,7%)
PT Infektion der unteren Atemwege				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	2/23 (8,7%)
PT International normalised ratio erhöht				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	1/23 (4,3%)
PT Jahreszeitbedingte Allergie				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	1/23 (4,3%)
PT Karies				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	2/23 (8,7%)
PT Knochenmarkshyperplasie				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	1/23 (4,3%)
PT Koagulopathie				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	0/23 (0%)
PT Kontusion				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Kopfschmerzen				
5/31 (16,1%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	2/29 (6,9%)	3/23 (13%)
PT Kopfverletzung				
2/31 (6,5%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	1/23 (4,3%)
PT Krampfanfall				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Krupp infektiöses				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	0/23 (0%)
PT Laryngitis				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	1/23 (4,3%)
PT Lethargie				
2/31 (6,5%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Lippe geschwollen				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	1/23 (4,3%)
PT Lippenverletzung				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	1/23 (4,3%)
PT Mangelernährung				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	0/23 (0%)
PT Milzriss				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	1/16 (6,3%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Multiple Verletzungen				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	1/16 (6,3%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)

Open-Label Phase	Randomisierte Absetzungsphase ^a		Nach-Randomisierungs-Phase (Woche >22 bis 48) ^a	Langzeit-erweiterung (Woche >48) ^a
MRX	MRX	Placebo	MRX	MRX
PT Mundulzeration				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	1/23 (4,3%)
PT Muskelzerrung				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	2/23 (8,7%)
PT Nasenverletzung				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	2/29 (6,9%)	0/23 (0%)
PT Nasopharyngitis				
4/31 (12,9%)	1/13 (7,7%)	1/16 (6,3%)	8/29 (27,6%)	8/23 (34,8%)
PT Obstipation				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	1/23 (4,3%)
PT Ohreninfektion				
3/31 (9,7%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	4/29 (13,8%)	2/23 (8,7%)
PT Ohrschmerzen				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	3/29 (10,3%)	1/23 (4,3%)
PT Oraler Herpes				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	1/23 (4,3%)
PT Otitis media				
2/31 (6,5%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Papillom der Haut				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	0/23 (0%)
PT Pharyngitis				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	1/16 (6,3%)	0/29 (0%)	1/23 (4,3%)
PT Pharyngotonsillitis				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	1/23 (4,3%)
PT Phimose				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	1/23 (4,3%)
PT Pneumonie				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	0/23 (0%)
PT Proktalgie				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Pruritus				
3/31 (9,7%)	1/13 (7,7%)	5/16 (31,2%)	2/29 (6,9%)	0/23 (0%)
PT Psychologisches Trauma				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	1/16 (6,3%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Pure red cell aplasia				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	1/23 (4,3%)
PT Renaltubulaere Azidose				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	1/16 (6,3%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Rhinitis				

Open-Label Phase	Randomisierte Absetzungsphase ^a		Nach-Randomisierungs-Phase (Woche >22 bis 48) ^a	Langzeit-erweiterung (Woche >48) ^a
MRX	MRX	Placebo	MRX	MRX
1/31 (3,2%)	1/13 (7,7%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Rhinorrhoe				
2/31 (6,5%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	0/23 (0%)
PT Rotaviren-Infektion				
2/31 (6,5%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Rueckenschmerzen				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	1/23 (4,3%)
PT Schalleitungsschwerhoerigkeit				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Schlaflosigkeit				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	2/23 (8,7%)
PT Schlechte Schlafqualitaet				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	1/16 (6,3%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Schmerz in einer Extremitaet				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	3/23 (13%)
PT Schmerzen im Oropharynx				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	3/29 (10,3%)	2/23 (8,7%)
PT Schmerzen Oberbauch				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Schmerzen waehrend eines Eingriffes				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	1/23 (4,3%)
PT Staphylokokkeninfektion				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Stuhl hell				
2/31 (6,5%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	1/23 (4,3%)
PT Sturz				
4/31 (12,9%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	3/29 (10,3%)	0/23 (0%)
PT Subdurale Blutung				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Thrombozytopenie				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	1/23 (4,3%)
PT Tierallergie				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	0/23 (0%)
PT Tonsillitis				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	0/23 (0%)
PT Toxizitaet gegenueber verschiedenen Agenzien				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	1/23 (4,3%)
PT Traumatisches Haematom				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	0/23 (0%)

Open-Label Phase	Randomisierte Absetzungsphase ^a		Nach-Randomisierungs-Phase (Woche >22 bis 48) ^a	Langzeit-erweiterung (Woche >48) ^a
MRX	MRX	Placebo	MRX	MRX
PT Uebelkeit				
1/31 (3,2%)	1/13 (7,7%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	1/23 (4,3%)
PT Ueberdosis				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	1/23 (4,3%)
PT Uebermaessige Produktion von Zerumen				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	1/23 (4,3%)
PT Urtikaria				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	0/23 (0%)
PT Verletzung der Gliedmassen				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	0/23 (0%)
PT Virale Pharyngitis				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Virusinfektion				
1/31 (3,2%)	1/13 (7,7%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	4/23 (17,4%)
PT Vitamin A-Mangel				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Vitamin A erhoehrt				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Vitamin C-Mangel				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	1/23 (4,3%)
PT Vitamin D erniedrigt				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Wachstumsverzoeigerung				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	1/23 (4,3%)
PT Windpocken				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Zahnausriss				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	1/23 (4,3%)
PT Zustand verschlimmert				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	1/16 (6,3%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population. Ereignisse, die unter einer Dosis über 400 µg/kg/Tag auftraten, wurden nicht gewertet. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 22.1 genutzt. a: Patienten, die die Studie während der Open-Label Phase beendeten, sind nicht enthalten.				
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MRX = Maralixibat-Chlorid; PT = MedDRA Preferred Term				

In der Sicherheitspopulation der klinischen Studie ICONIC traten während der Open-Label-Phase als häufigste UE nach PT bei 41,9 % der Patienten UE des PT **Diarrhoe**, bei 38,7 % der Patienten UE des PT **Abdominalschmerz** und bei 35,5 % der Patienten UE des PT **Erbrechen** auf.

Während der randomisierten Absetzungsphase ereigneten sich in der MRX-Gruppe bei zwei Patienten (15,4 %) UE des PT **Infektion der oberen Atemwege**. Alle anderen UE nach PT traten in der MRX-Gruppe bei einem Patienten oder gar nicht auf. In der Placebo-Gruppe traten UE des PT **Pruritus** bei 31,2 % der Patienten auf und bei zwei Patienten (12,5 %) kam es zu UE des PT **Fieber**. Alle anderen UE nach PT traten in der Placebo-Gruppe bei einem Patienten oder gar nicht auf.

Während der Nach-Randomisierungs-Phase traten als häufigste UE nach PT UE des PT **Nasopharyngitis** bei 27,6 % der Patienten, UE des PT **Fieber** bei 24,1 % der Patienten und UE des PT **Abdominalschmerz** bei 20,7 % der Patienten auf.

In der Langzeiterweiterung ereigneten sich am häufigsten UE der PT **Fieber** (43,5 %), **Nasopharyngitis** (34,8 %), **Husten** (30,4 %), **Abdominalschmerz** (30,4 %) und **Erbrechen** (26,1 %).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC

Tabelle 4-72: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC“ aus Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Open-Label Phase	Randomisierte Absetzungsphase ^a		Nach-Randomisierungs-Phase (Woche >22 bis 48) ^a	Langzeit-erweiterung (Woche >48) ^a
MRX	MRX	Placebo	MRX	MRX
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	1/16 (6,3%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	0/23 (0%)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	1/23 (4,3%)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	2/29 (6,9%)	0/23 (0%)
SOC Erkrankungen des Nervensystems				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
SOC Gefaesserkrankungen				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	1/16 (6,3%)	1/29 (3,4%)	0/23 (0%)
SOC Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen)				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	1/23 (4,3%)
SOC Infektionen und parasitaere Erkrankungen				
2/31 (6,5%)	1/13 (7,7%)	0/16 (0%)	2/29 (6,9%)	0/23 (0%)
SOC Untersuchungen				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	0/23 (0%)
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	1/16 (6,3%)	1/29 (3,4%)	1/23 (4,3%)

Open-Label Phase	Randomisierte Absetzungsphase ^a		Nach-Randomisierungs-Phase (Woche >22 bis 48) ^a	Langzeit-erweiterung (Woche >48) ^a
MRX	MRX	Placebo	MRX	MRX
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population. Ereignisse, die unter einer Dosis über 400 µg/kg/Tag auftraten, wurden nicht gewertet. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 22.1 genutzt. a: Patienten, die die Studie während der Open-Label Phase beendeten, sind nicht enthalten.				
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MRX = Maralixibat-Chlorid; SOC = MedDRA System Organ Class				

In der Sicherheitspopulation der klinischen Studie ICONIC traten während der Open-Label-Phase schwerwiegende UE der SOC **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** zwei Patienten (6,5 %) auf. Weitere schwerwiegende UE nach SOC ereigneten sich bei maximal einem Patienten.

Während der randomisierten Absetzungsphase trat in der MRX-Gruppe bei einem Patienten (7,7 %) ein schwerwiegendes UE der SOC **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** auf. Weitere schwerwiegende UE nach SOC ereigneten sich in der MRX-Gruppe nicht. In der Placebo-Gruppe traten bei je einem Patienten (6,3 %) schwerwiegende UE der SOC **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Gefäßerkrankungen und Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen** auf. Weitere schwerwiegende UE nach SOC ereigneten sich in der Placebo-Gruppe nicht.

Während der Nach-Randomisierungs-Phase traten schwerwiegende UE der SOC Erkrankungen des **Gastrointestinaltrakts** und **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** bei je zwei Patienten (6,9 %) auf, andere schwerwiegende UE nach SOC bei maximal einem Patienten.

In der Langzeiterweiterung trat kein schwerwiegendes UE nach SOC bei mindestens 5 % der Patienten auf.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT

Tabelle 4-73: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT“ aus Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Open-Label Phase	Randomisierte Absetzungsphase ^a		Nach-Randomisierungs-Phase (Woche >22 bis 48) ^a	Langzeit-erweiterung (Woche >48) ^a
MRX	MRX	Placebo	MRX	MRX
PT Abdominalschmerz				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Akute Nierenschädigung				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	0/23 (0%)

Open-Label Phase	Randomisierte Absetzungsphase ^a		Nach-Randomisierungs-Phase (Woche >22 bis 48) ^a	Langzeit-erweiterung (Woche >48) ^a
MRX	MRX	Placebo	MRX	MRX
PT Bilirubin im Blut erhoeht				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	0/23 (0%)
PT Brustkorbschmerz				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	1/16 (6,3%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Diarrhoe				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	0/23 (0%)
PT Epstein-Barr-Virusinfektion				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	0/23 (0%)
PT Erbrechen				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	0/23 (0%)
PT Extradurales Haematom				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Fieber				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	1/16 (6,3%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Gastroenteritis				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	0/23 (0%)
PT Haemorrhagischer Schock				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	1/16 (6,3%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Hypertonie				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	0/23 (0%)
PT Knochenmarkshyperplasie				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	1/23 (4,3%)
PT Krampfanfall				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Milzriss				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	1/16 (6,3%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Multiple Verletzungen				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	1/16 (6,3%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Pure red cell aplasia				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	1/23 (4,3%)
PT Rotaviren-Infektion				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Subdurale Blutung				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Toxizitaet gegenueber verschiedenen Agenzien				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	1/23 (4,3%)
PT Virale Pharyngitis				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Virusinfektion				

Open-Label Phase	Randomisierte Absetzungsphase ^a		Nach-Randomisierungs-Phase (Woche >22 bis 48) ^a	Langzeit-erweiterung (Woche >48) ^a
MRX	MRX	Placebo	MRX	MRX
0/31 (0%)	1/13 (7,7%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population. Ereignisse, die unter einer Dosis über 400 µg/kg/Tag auftraten, wurden nicht gewertet. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 22.1 genutzt. a: Patienten, die die Studie während der Open-Label Phase beendeten, sind nicht enthalten.				
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MRX = Maralixibat-Chlorid; PT = MedDRA Preferred Term				

In der Sicherheitspopulation der klinischen Studie ICONIC trat während der Open-Label-Phase kein schwerwiegendes UE nach PT bei mindestens 5 % der Patienten auf.

Während der randomisierten Absetzungsphase trat in der MRX-Gruppe bei einem Patienten (7,7 %) ein schwerwiegendes UE des PT **Virusinfektion** auf. Weitere schwerwiegende UE nach PT ereigneten sich in der MRX-Gruppe nicht. In der Placebo-Gruppe traten bei je einem Patienten (6,3 %) schwerwiegende UE der PT **Brustkorbschmerz**, **Fieber**, **Haemorrhagischer Schock**, **Milzriss** und **Multiple Verletzungen** auf. Weitere schwerwiegende UE nach PT ereigneten sich in der Placebo-Gruppe nicht.

Während der Nach-Randomisierungs-Phase und in der Langzeiterweiterung trat jeweils kein schwerwiegendes UE nach PT bei mindestens 5 % der Patienten auf.

Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC

Tabelle 4-74: Ergebnisse für „Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC“ aus Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Open-Label Phase	Randomisierte Absetzungsphase ^a		Nach-Randomisierungs-Phase (Woche >22 bis 48) ^a	Langzeit-erweiterung (Woche >48) ^a
MRX	MRX	Placebo	MRX	MRX
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	0/23 (0%)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	2/23 (8,7%)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	0/23 (0%)
SOC Gefaesserkrankungen				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	1/16 (6,3%)	1/29 (3,4%)	0/23 (0%)

Open-Label Phase	Randomisierte Absetzungsphase ^a		Nach-Randomisierungs-Phase (Woche >22 bis 48) ^a	Langzeit-erweiterung (Woche >48) ^a
MRX	MRX	Placebo	MRX	MRX
SOC Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	1/23 (4,3%)
SOC Untersuchungen				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	2/23 (8,7%)
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	1/16 (6,3%)	1/29 (3,4%)	1/23 (4,3%)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population. Ereignisse, die unter einer Dosis über 400 µg/kg/Tag auftraten, wurden nicht gewertet. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 22.1 genutzt. a: Patienten, die die Studie während der Open-Label Phase beendeten, sind nicht enthalten.				
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MRX = Maralixibat-Chlorid; SOC = MedDRA System Organ Class				

In der Sicherheitspopulation der klinischen Studie ICONIC trat während der Open-Label-Phase kein schweres UE nach SOC bei mindestens 5 % der Patienten auf.

Während der randomisierten Absetzungsphase ereignete sich in der MRX-Gruppe kein schweres UE nach SOC. In der Placebo-Gruppe traten bei je einem Patienten (6,3 %) schwere UE der SOC **Gefaesserkrankungen** und **Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen** auf. Weitere schwere UE nach SOC ereigneten sich in der Placebo-Gruppe nicht.

Während der Nach-Randomisierungs-Phase trat kein schweres UE nach SOC bei mindestens 5 % der Patienten auf.

In der Langzeiterweiterung ereigneten sich schwere UE der SOC **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** und **Untersuchungen** bei jeweils zwei Patienten (8,7 %). Weitere schwere UE nach SOC traten bei maximal einem Patienten auf.

Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT

Tabelle 4-75: Ergebnisse für „Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT“ aus Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Open-Label Phase	Randomisierte Absetzungsphase ^a		Nach-Randomisierungs-Phase (Woche >22 bis 48) ^a	Langzeit-erweiterung (Woche >48) ^a
MRX	MRX	Placebo	MRX	MRX
PT Abdominalschmerz				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	0/23 (0%)

Open-Label Phase	Randomisierte Absetzungsphase ^a		Nach-Randomisierungs-Phase (Woche >22 bis 48) ^a	Langzeit-erweiterung (Woche >48) ^a
MRX	MRX	Placebo	MRX	MRX
PT Akute Nierenschädigung				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	0/23 (0%)
PT Alaninaminotransferase erhöht				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	2/23 (8,7%)
PT Bilirubin im Blut erhöht				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	0/23 (0%)
PT Extradurales Haematom				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Haemorrhagischer Schock				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	1/16 (6,3%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Hypertonie				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	1/16 (6,3%)	1/29 (3,4%)	0/23 (0%)
PT Knochenmarkshyperplasie				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	1/23 (4,3%)
PT Koagulopathie				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Milzriss				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	1/16 (6,3%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Multiple Verletzungen				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	1/16 (6,3%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Obstipation				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	0/23 (0%)
PT Pruritus				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Pure red cell aplasia				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	1/23 (4,3%)
PT Subdurale Blutung				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Thrombozytopenie				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	1/23 (4,3%)
PT Toxizität gegenüber verschiedenen Agenzien				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	1/23 (4,3%)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population. Ereignisse, die unter einer Dosis über 400 µg/kg/Tag auftraten, wurden nicht gewertet. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 22.1 genutzt. a: Patienten, die die Studie während der Open-Label Phase beendeten, sind nicht enthalten.				
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MRX = Maralixibat-Chlorid; PT = MedDRA Preferred Term				

In der Sicherheitspopulation der klinischen Studie ICONIC trat während der Open-Label-Phase kein schweres UE nach PT bei mindestens 5 % der Patienten auf.

Während der randomisierten Absetzungsphase ereignete sich in der MRX-Gruppe kein schweres UE nach PT. In der Placebo-Gruppe traten bei je einem Patienten (6,3 %) schwere UE der PT **Haemorrhagischer Schock, Hypertonie, Milzriss und Multiple Verletzungen** auf. Weitere schwere UE nach PT ereigneten sich in der Placebo-Gruppe nicht.

Während der Nach-Randomisierungs-Phase trat kein schweres UE nach PT bei mindestens 5 % der Patienten auf.

In der Langzeiterweiterung ereigneten sich schwere UE des PT **Alaninaminotransferase erhöht** bei zwei Patienten (8,7 %). Weitere schwere UE nach PT traten bei maximal einem Patienten auf.

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach MedDRA SOC

Tabelle 4-76: Ergebnisse für „Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach MedDRA SOC“ aus Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Open-Label Phase	Randomisierte Absetzungsphase ^a		Nach-Randomisierungs-Phase (Woche >22 bis 48) ^a	Langzeit-erweiterung (Woche >48) ^a
MRX	MRX	Placebo	MRX	MRX
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	0/23 (0%)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
SOC Untersuchungen				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	2/23 (8,7%)
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population. Ereignisse, die unter einer Dosis über 400 µg/kg/Tag auftraten, wurden nicht gewertet. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 22.1 genutzt. a: Patienten, die die Studie während der Open-Label Phase beendeten, sind nicht enthalten.				
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MRX = Maralixibat-Chlorid; SOC = MedDRA System Organ Class				

In der Sicherheitspopulation der klinischen Studie ICONIC führten UE der SOC **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** und **Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen** bei je einem Patienten (3,2 %) zum Therapieabbruch.

Während der randomisierten Absetzungsphase gab es in beiden Behandlungsgruppen keinen Therapieabbruch wegen UE nach SOC.

Während der Nach-Randomisierungs-Phase führten UE der SOC **Erkrankungen der Nieren und Harnwege** und **Untersuchungen** bei je einem Patienten (3,4 %) zum Therapieabbruch.

In der Langzeiterweiterung brachen zwei Patienten (8,7 %) wegen UE der SOC **Untersuchungen** die Therapie ab.

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach MedDRA PT

Tabelle 4-77: Ergebnisse für „Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach MedDRA PT“ aus Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Open-Label Phase	Randomisierte Absetzungsphase ^a		Nach-Randomisierungs-Phase (Woche >22 bis 48) ^a	Langzeit-erweiterung (Woche >48) ^a
MRX	MRX	Placebo	MRX	MRX
PT Akute Nierenschädigung				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	0/23 (0%)
PT Alaninaminotransferase erhöht				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	2/23 (8,7%)
PT Bilirubin im Blut erhöht				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	0/23 (0%)
PT Extradurales Haematom				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Staphylokokkeninfektion				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
PT Subdurale Blutung				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population. Ereignisse, die unter einer Dosis über 400 µg/kg/Tag auftraten, wurden nicht gewertet. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 22.1 genutzt. a: Patienten, die die Studie während der Open-Label Phase beendeten, sind nicht enthalten.				
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MRX = Maralixibat-Chlorid; PT = MedDRA Preferred Term				

In der Sicherheitspopulation der klinischen Studie ICONIC führten UE der PT **Extradurales Haematom**, **Staphylokokkeninfektion** und **Subdurale Blutung** bei je einem Patienten (3,2 %) zum Therapieabbruch.

Während der randomisierten Absetzungsphase gab es in beiden Behandlungsgruppen keinen Therapieabbruch wegen UE nach PT.

Während der Nach-Randomisierungs-Phase führten UE der PT **Akute Nierenschädigung** und **Bilirubin im Blut erhöht** bei je einem Patienten (3,4 %) zum Therapieabbruch.

In der Langzeiterweiterung brachen zwei Patienten (8,7 %) wegen UE des PT **Alaninaminotransferase erhöht** die Therapie ab.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Tabelle 4-78: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse“ aus Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Open-Label Phase	Randomisierte Absetzungsphase ^a		Nach-Randomisierungs-Phase (Woche >22 bis 48) ^a	Langzeit-erweiterung (Woche >48) ^a
MRX	MRX	Placebo	MRX	MRX
UESI: Diarrhoe				
13/31 (41,9%)	1/13 (7,7%)	2/16 (12,5%)	7/29 (24,1%)	6/23 (26,1%)
UESI: Ereignisse im Zusammenhang mit erhöhtem Bilirubin				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	0/23 (0%)
UESI: Ereignisse im Zusammenhang mit erhöhten Transaminasen				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	3/23 (13%)
UESI: Ereignisse im Zusammenhang mit Mängeln der fettlöslichen Vitamine				
7/31 (22,6%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	4/23 (17,4%)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population. Ereignisse, die unter einer Dosis über 400 µg/kg/Tag auftraten, wurden nicht gewertet. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 22.1 genutzt. a: Patienten, die die Studie während der Open-Label Phase beendeten, sind nicht enthalten.				
MRX = Maralixibat-Chlorid; UESI = Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse				

In der Sicherheitspopulation der klinischen Studie ICONIC ereignete sich das UESI **Diarrhoe** während der Open-Label-Phase bei 41,9 % der Patienten. In der randomisierten Absetzungsphase trat dieses UESI in der MRX-Gruppe bei 7,7 % der Patienten und in der Placebo-Gruppe bei 12,5 % der Patienten auf. In der Nach-Randomisierungs-Phase erlitten 24,1 % der Patienten das UESI Diarrhoe und in der Langzeiterweiterung 26,1 % der Patienten.

Das UESI **Ereignisse im Zusammenhang mit erhöhtem Bilirubin** trat nur in der Nach-Randomisierungs-Phase auf, und dort bei einem Patienten (3,4 %).

Das UESI **Ereignisse im Zusammenhang mit erhöhten Transaminasen** ereignete sich bei 13 % der Patienten während der Langzeiterweiterung und in allen vorherigen Studienphasen nicht.

Während der Open-Label-Phase trat das UESI **Ereignisse im Zusammenhang mit Mängeln der fettlöslichen Vitamine** bei 22,6 % der Patienten auf. In der randomisierten Absetzungsphase ereignete sich dieses UESI in beiden Behandlungsgruppen nicht. In der Nach-Randomisierungs-Phase trat bei einem Patienten (3,4 %) das UESI Ereignisse im Zusammenhang mit Mängeln der fettlöslichen Vitamine auf, und in der Langzeiterweiterung bei 17,4 % der Patienten.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse“ aus Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Open-Label Phase	Randomisierte Absetzungsphase ^a		Nach-Randomisierungs-Phase (Woche >22 bis 48) ^a	Langzeit-erweiterung (Woche >48) ^a
MRX	MRX	Placebo	MRX	MRX
SUESI: Diarrhoe				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	2/29 (6,9%)	0/23 (0%)
SUESI: Ereignisse im Zusammenhang mit erhöhtem Bilirubin				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	0/23 (0%)
SUESI: Ereignisse im Zusammenhang mit erhöhten Transaminasen				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
SUESI: Ereignisse im Zusammenhang mit Mängeln der fettlöslichen Vitamine				
1/31 (3,2%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population. Ereignisse, die unter einer Dosis über 400 µg/kg/Tag auftraten, wurden nicht gewertet. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 22.1 genutzt. a: Patienten, die die Studie während der Open-Label Phase beendeten, sind nicht enthalten.				
MRX = Maralixibat-Chlorid; SUESI = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse				

In der Sicherheitspopulation der klinischen Studie ICONIC ereignete sich das schwerwiegende UESI **Diarrhoe** in der Nach-Randomisierungs-Phase bei zwei Patienten (6,9 %). In den anderen drei Studienphasen trat es nicht auf.

Das schwerwiegende UESI **Ereignisse im Zusammenhang mit erhöhtem Bilirubin** trat ebenfalls nur in der Nach-Randomisierungs-Phase auf, und dort bei einem Patienten (3,4 %).

Ein schwerwiegendes UESI **Ereignisse im Zusammenhang mit erhöhten Transaminasen** ereignete sich in der klinischen Studie ICONIC nicht.

Während der Open-Label-Phase trat das schwerwiegende UESI **Ereignisse im Zusammenhang mit Mängeln der fettlöslichen Vitamine** bei einem Patienten (3,2 %) auf. In den folgenden Studienphasen ereignete sich dieses schwerwiegende UESI nicht.

Tabelle 4-80: Ergebnisse für „Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (NCI-CTCAE-Grad ≥3)“ aus Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Open-Label Phase	Randomisierte Absetzungsphase ^a		Nach-Randomisierungs-Phase (Woche >22 bis 48) ^a	Langzeit-erweiterung (Woche >48) ^a
MRX	MRX	Placebo	MRX	MRX
Schwere UESI (NCI-CTCAE-Grad ≥3): Diarrhoe				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)

Open-Label Phase	Randomisierte Absetzungsphase ^a		Nach-Randomisierungs-Phase (Woche >22 bis 48) ^a	Langzeit-erweiterung (Woche >48) ^a
MRX	MRX	Placebo	MRX	MRX
Schwere UESI (NCI-CTCAE-Grad ≥3): Ereignisse im Zusammenhang mit erhöhtem Bilirubin				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3,4%)	0/23 (0%)
Schwere UESI (NCI-CTCAE-Grad ≥3): Ereignisse im Zusammenhang mit erhöhten Transaminasen				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	2/23 (8,7%)
Schwere UESI (NCI-CTCAE-Grad ≥3): Ereignisse im Zusammenhang mit Mängeln der fettlöslichen Vitamine				
0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population. Ereignisse, die unter einer Dosis über 400 µg/kg/Tag auftraten, wurden nicht gewertet. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 22.1 genutzt. a: Patienten, die die Studie während der Open-Label Phase beendeten, sind nicht enthalten.				
MRX = Maralixibat-Chlorid; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; UESI = Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse				

In der Sicherheitspopulation der klinischen Studie ICONIC ereignete sich kein schweres UESI **Diarrhoe**.

Das schwere UESI **Ereignisse im Zusammenhang mit erhöhtem Bilirubin** trat in der Nach-Randomisierungs-Phase bei einem Patienten (3,4 %) auf, in den anderen drei Studienphasen nicht.

Ein schweres UESI **Ereignisse im Zusammenhang mit erhöhten Transaminasen** ereignete sich in der Langzeiterweiterung bei zwei Patienten (8,7 %), in den vorherigen Studienphasen hingegen nicht.

Ein schweres UESI **Ereignisse im Zusammenhang mit Mängeln der fettlöslichen Vitamine** trat in der klinischen Studie ICONIC nicht auf.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine Studie vorlag.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der klinischen Studie ICONIC sind aufgrund der Intervention und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

¹⁶ unbesetzt

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4 -81 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-82 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-82: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	p=0,003	p=0,041	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	p<0,001	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Trifft nicht zu.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

RCT ICONIC:

11. Mirum Pharmaceuticals International B.V. Studienbericht (CSR) zu ICONIC [Final Nov 2020] : Long-Term, Open-Label Study with a Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Drug Withdrawal Period of LUM001, an Apical Sodium-Dependent Bile Acid Transporter Inhibitor (ASBTi), in Patients with Alagille Syndrome. 2020.

37. Kamath BM, Goldstein A, Howard R, Garner W, Vig P, Marden JR, et al. Maralixibat treatment response in Alagille syndrome is associated with improved health-related quality of life. Journal of Pediatrics. 2022.

38. 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.

39. WHO ICTRP Registry. Safety and Efficacy Study of LUM001 (Maralixibat) With a Drug Withdrawal Period in Participants With Alagille Syndrome (ALGS). 2020.

40. Clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy Study of LUM001 With a Drug Withdrawal Period in Participants With Alagille Syndrome (ALGS). 2014.

41. EU Clinical Trials Register. The purpose of this study is to evaluate a drug (LUM001) that may help treat the liver and control itching in Alagille Syndrome. In this study, all children who are eligible to enrol will take study drug for 18 weeks, followed by a 4 week period where they will either take LUM001 or placebo. After this 4 week period, all patients will go back on active study drug treatment for the remaining 26 weeks. 2014.

42. Mirum Pharmaceuticals International B.V. Studienbericht (CSR) zu ICONIC [Interims Okt 2020] : Long-Term, Open-Label Study with a Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Drug Withdrawal Period of LUM001, an Apical Sodium-Dependent Bile Acid Transporter Inhibitor (ASBTi), in Patients with Alagille Syndrome. 2020.

43. Mirum Pharmaceuticals International B.V. Statistischer Analyseplan (SAP) zu Studienbericht (CSR) zu ICONIC: Long-Term, Open-Label Study with a Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Drug Withdrawal Period of LUM001, an Apical Sodium-Dependent Bile Acid Transporter Inhibitor (ASBTi), in Patients with Alagille Syndrome. 2020.

RCTs Langzeitdaten:

45. Mirum Pharmaceuticals International B.V. Zulassungsdossier CTD Maralixibat Chloride - 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy 2021.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Trifft nicht zu.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Trifft nicht zu.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-83: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-84: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Trifft nicht zu.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-85: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Trifft nicht zu.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-87: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Trifft nicht zu.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Trifft nicht zu.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Trifft nicht zu.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Trifft nicht zu.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Trifft nicht zu.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-88: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Trifft nicht zu.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-89: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-90: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-91: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Trifft nicht zu.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Trifft nicht zu.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Trifft nicht zu.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Trifft nicht zu.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite

- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Siehe Abschnitt 4.3.1.1. Dort wurden in der Suche eine RCT eingeschlossen. Diese wird auch im Folgenden eingeschlossen. Im Rahmen der Nutzenbewertung von Maralixibat werden alle in dieser Studie (ICONIC) eingeschlossenen Patienten herangezogen, die gemäß Fachinformation behandelt wurden. Zusätzlich wurde ein historischer Vergleich der in ICONIC sowie in den weiteren Studien (LUM001-301, LUM001-302 sowie LUM001-303 und LUM001-305) Langzeit mit Maralixibat bei ALGS behandelten Patienten durchgeführt. Die Dosierung von Maralixibat in den Studien LUM001-301 und LUM001-302 lag unter der zugelassenen Zieldosierung, wobei die Fachinformation beispielsweise bei schlechter Verträglichkeit auch explizit eine Dosishalbierung zulässt.[3]

Aus der GALA-Studie wurden diejenigen Patienten der Indikation ALGS betrachtet, die an keiner Studie zu Maralixibat teilgenommen haben. Der historische Vergleich gegen die GALA-Studie wurde auch im Rahmen der Zulassung bei der EMA eingereicht. Die Identifikation der GALA-Multicenter-Datenbank als Vergleichsgruppe erfolgte basierend auf den spezifisch für die Zulassung erfolgten Analysen. Es handelt sich um die größte im Indikationsgebiet jemals aufgebaute, internationale Datenbank mit langer Nachbeobachtungszeit.[5]

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-92: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ICONIC	Offene Langzeitstudie mit einem doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Absetzungszeitraum	Patienten ab 12 Monaten bis ≤ 18 Jahren mit Alagille-Syndrom (ALGS) mit Cholestase	Gesamt: n = 31 Randomisierte Absetzungsphase: MRX: n = 13 Placebo: n = 16	<u>Open-Label-Phase (Woche 1 – 18):</u> 6 Wochen offene Dosiseskalation + 12 Wochen offene stabile Dosis <u>Randomisierte Absetzungsphase (Woche 19 – 22):</u> 4 Wochen, 1:1, doppelblind, Placebo-kontrolliert <u>Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 – 48):</u> 26 Wochen stabile Dosis <u>Langzeiterweiterung (Woche > 48):</u> 52 Wochen optionale Follow-up-Behandlungsphase gefolgt von einer optionalen Langzeit-Follow-up-Behandlungsphase 1. Datenschnitt Interimsanalyse: 01. Dezember 2019.	Australien, Großbritannien, Frankreich, Polen, Spanien und Belgien 10/2014 – 05/2020	<u>Primärer Endpunkt:</u> Mittlere Änderung der Nüchtern-sBA-Level zu Woche 22 gegenüber Woche 18 bei Patienten, die zuvor auf die MRX-Behandlung angesprochen hatten, definiert als sBA-Reduktion ≥ 50 % zu Woche 12 oder 18 gegenüber Baseline (mITT-Population) <u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</u> Änderung zu Woche 22 gegenüber Woche 18 in den Parametern ALT, ALP, Gesamtbilirubin, direktes Bilirubin, Pruritus (gemessen mittels ItchRO[Obs] und ItchRO[Pt]) Änderung zu Woche 18 gegenüber Baseline in den Parametern Nüchtern-sBA-Level, ALT, ALP, Gesamtbilirubin, direktes Bilirubin, Pruritus (gemessen mittels ItchRO[Obs] und ItchRO[Pt]) <u>Zusätzliche Wirksamkeitsendpunkte:</u> Responderanalysen zu Woche 16, 48, 60, 72, 84, 96 und 100 für Pruritus-Ansprechraten (gemessen durch ItchRO[Obs] und ItchRO[Pt])

	2. Datenschnitt finale Analyse: 21 August 2020	und für die klinische Kratzskala (CSS) Änderung zu den Wochen 18, 22, und 48, sowie darauffolgend alle 12 Wochen gegenüber Baseline in Pruritus (gemessen durch ItchRO[Obs] und ItchRO[Pt]), Nüchtern-sBA-Level, ALT, ALP, Gesamtbilirubin, direktes Bilirubin, andere biochemische Marker der Cholestase (Gesamtcholesterin, LDL-C), Gallensäuresynthese (7αC4) Änderung des PedsQL zu den Wochen 18, 22, 48, 60, 72, 84, 96 und 100 gegenüber Baseline sowie zu Woche 22 gegenüber Woche 18 PIC zu den Wochen 18, 22, 48, 84, 96 und 100 sowie die Änderung zu Woche 22 gegenüber Woche 18 CIC zu den Wochen 18, 22, 48, 84, 96 und 100 sowie Änderung zu Woche 22 gegenüber Woche 18 Caregiver Global Therapeutic Benefit (CGTB)-Bewertung zu den Wochen 18, 22, 48, 84, 96 und 100 sowie Änderung zu Woche 22 gegenüber Woche 18 Änderung in Xanthomen zu Woche 48 gegenüber Baseline, gemessen mittels klinischer Xanthom-Skala Änderung von Körpergröße und -gewicht gegenüber Baseline <u>Sicherheit</u>
--	---	--

	Die Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte in dieser Studie schlossen die folgenden ein: • Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen (<i>adverse events</i>, UEs), einschließlich schwerwiegender, in Verbindung mit MRX, die zum Abbruch der Studie führten, UEs von besonderem Interesse (<i>adverse events of special interest</i>, UESIs, sowie UEs nach Schweregrad und nach Bezug zur Studienmedikation. • Veränderung klinischer Sicherheitslaborparameter zu jeder klinischen Visite gegenüber Baseline (falls zutreffend) • Veränderung in klinischen Sicherheitslaborparameter n zur Woche 22 gegenüber Woche 18 (falls zutreffend) • Beobachtete Alpha-Fetoprotein (AFP)-Werte über die Zeit • Veränderung in den Befunden körperlicher
--	--

	Untersuchungen und Vitalzeichen bei jeder klinischen Visite gegenüber Baseline • Veränderung in den Befunden körperlicher Untersuchungen und Vitalzeichen zur Woche 22 gegenüber Woche 18 • Anwendung von Begleitmedikation
--	--

GALA	Internationales Datenbank mit fortlaufender Erfassung klinischer, genetischer und Labordaten von Patienten mit ALGS	Patienten ab >12 Monaten bis < 18 Jahren mit ALGS mit Cholestase	Standard of Care: 469	Studiendauer: nicht zutreffend Datenschnitt: 21. April 2021	Europa, Nordamerika, Australien	<u>Primäre Analyse:</u> Event-free Survival, definiert als Zeit bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: - Lebertransplantation - Chirurgische Gallenableitung - Leberdekompensation (Varizenblutungen, therapiebedürftige Aszites) - Tod <u>Weitere Analysen:</u> Lebertransplantationsfreies Überleben, definiert als Zeit bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: - Lebertransplantation - Tod
7αC4 = 7α-Hydroxy-4-cholesten-3-on; ALGS = Alagille-Syndrom; ALP = alkalische Phosphatase; ALT = Alanin-Aminotransferase; CGTB = Caregiver Global Therapeutic Benefit; CIC = Caregiver Impression of Change; CSS = Klinische Kratzskala (Clinician scratch scale); ItchRO = Itch Reported Outcome; LDL-C = Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; mITT = Modified Intention-to-Treat; MRX = Maralixibat-Chlorid; Obs = Observer; PedsQL = Pediatric Quality of Life questionnaire; PIC = Patient Impression of Change; Pt = Patient Quellen: ICONIC Studienbericht [11]; Integrierter klinischer und statistischer Bericht GALA-MRX-ALGS [44], Abschnitt 2.7.3 des EMA-Zulassungsdossiers [45]						

Tabelle 4-93: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen

Studie	MRX ^a	Placebo ^b / Standard of Care ^c	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
Maralixibat Kohorte	Langzeit mit Maralixibat in den klinischen Studien behandelte Patienten (gemäß Studienproto- kollen).	--	
GALA	--	Die Patienten wurden mit dem Standard of Care der westlichen Länder behandelt.	Die Patienten durften zu keinem Zeitpunkt an einer MRX-Studie teilgenommen haben.
a: Die als „MRX“ bezeichnete Patientengruppe umfasst diejenigen Patienten der Maralixibat Kohorte. b: Die als „Placebo“ bezeichnete Patientengruppe umfasst diejenigen Patienten der klinischen Studie ICONIC, die in der randomisierten Absetzungsphase von Woche 19 bis 22 Placebo und in der Open-Label-Phase, der Nach-Randomisierungs-Phase sowie der Langzeitbeobachtung MRX erhielten. c: Die als „Standard of Care“ bezeichnete Patientengruppe umfasst die eingeschlossenen Patienten der GALA-Studie. ADE = Nachmittagsdosisescalation (<i>afternoon dose escalation</i>); BID = zweimal täglich; MRX = Maralixibat-Chlorid; QD = einmal täglich Quellen: ICONIC Studienbericht [11]; Integrierter klinischer und statistischer Bericht GALA-MRX-ALGS [44]; Abschnitt 2.7.3 des EMA-Zulassungsdossiers [45]			

Für die Charakterisierung der Studienpopulation der klinischen Studie ICONIC wird verwiesen auf Kapitel 4.3.1.2.1.

Für den historischen Langzeit-Vergleich wurden im EMA Zulassungsdossier alle Patienten herangezogen, die in klinischen Studien mit Maralixibat behandelt wurden. Diese Studien umfassten auch Patienten, die nicht gemäß Fachinformation behandelt wurden und beinhalten insgesamt 84 langfristig mit Maralixibat behandelte Patienten.

Tabelle 4-94: Charakterisierung der Studienpopulationen: Vergleichskohorten für den historischen Vergleich – weitere Untersuchungen

Baseline Characteristic	Maralixibat Kohorte (N=84)	GALA Kontrollgruppe (N=469)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	49 (58.3)	274 (58.4)
Weiblich	35 (41.7)	195 (41.6)
Alter zu Baseline (Jahre)		
Median (Q1, Q3)	5.6 (2.7, 9.9)	4.3 (2.2, 9.6)
Geburtsjahr		
Median (Q1, Q3)	2009 (2005, 2012)	2009 (2004, 2013)
Alter bei Diagnose, n (%)		
1 bis <4	31 (36,9)	214 (45,6)
4 bis <12	38 (45,2)	185 (39,4)
12 bis <18	15 (17,9)	70 (14,9)
Region, n (%)		
Europa	41 (48.8)	229 (48.8)
Nordamerika	34 (40.5)	195 (41.6)

Australien	9 (10.7)	45 (9.6)
Mutation, n (%)		
JAGGED1	81 (97.6)	330 (95.1)
NOTCH2	2 (2.4)	17 (4.9)
Andere/unbekannt	1 (0.2)	37 (9.6)
Totales Bilirubin, in mg/dL		
Median (Q1, Q3)	3.15 (1.00, 8.15)	1.99 (0.60, 11.52)
Totales Bilirubin, in mg/dL		
<2	37 (44.0)	235 (50.1)
≥2	47 (56.0)	234 (49.9)
GGT, in log₁₀ × ULN		
Median (Q1, Q3)	1.25 (0.93, 1.44)	1.24 (0.93, 1.52)
GGT, in × ULN		
<3	3 (3.6)	6 (1.3)
≥3	81 (96.4)	463 (98.7)
ALT, in U/L		
Median (Q1, Q3)	145 (94, 201)	130 (75, 203)
sBA^a, in μmol/L		
Median (Q1, Q3)	200 (81, 371)	125 (39, 260)

GALA=Global ALagille Alliance; GGT=gamma glutamyltransferase; Q=Quartil; sBA=serum bile acid; ULN=upper limit of normal.

^a Baseline sBA war für 73 Teilnehmer der GALA Kontrollgruppe verfügbar. Etwa 85% der Werte wurden in GALA nicht erfasst.

Die Patientenpopulationen der beiden Kohorten waren bezüglich der bekannten Baseline-Charakteristika vergleichbar.

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Im Folgenden werden die Studie ICONIC und die GALA-Studie hinsichtlich des Designs, patientenrelevanter Endpunkte und der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext zusammenfassend beschrieben.

ICONIC

Für die Beschreibung der klinischen Studie ICONIC wird verwiesen auf Kapitel 4.3.1.2.1.

GALA

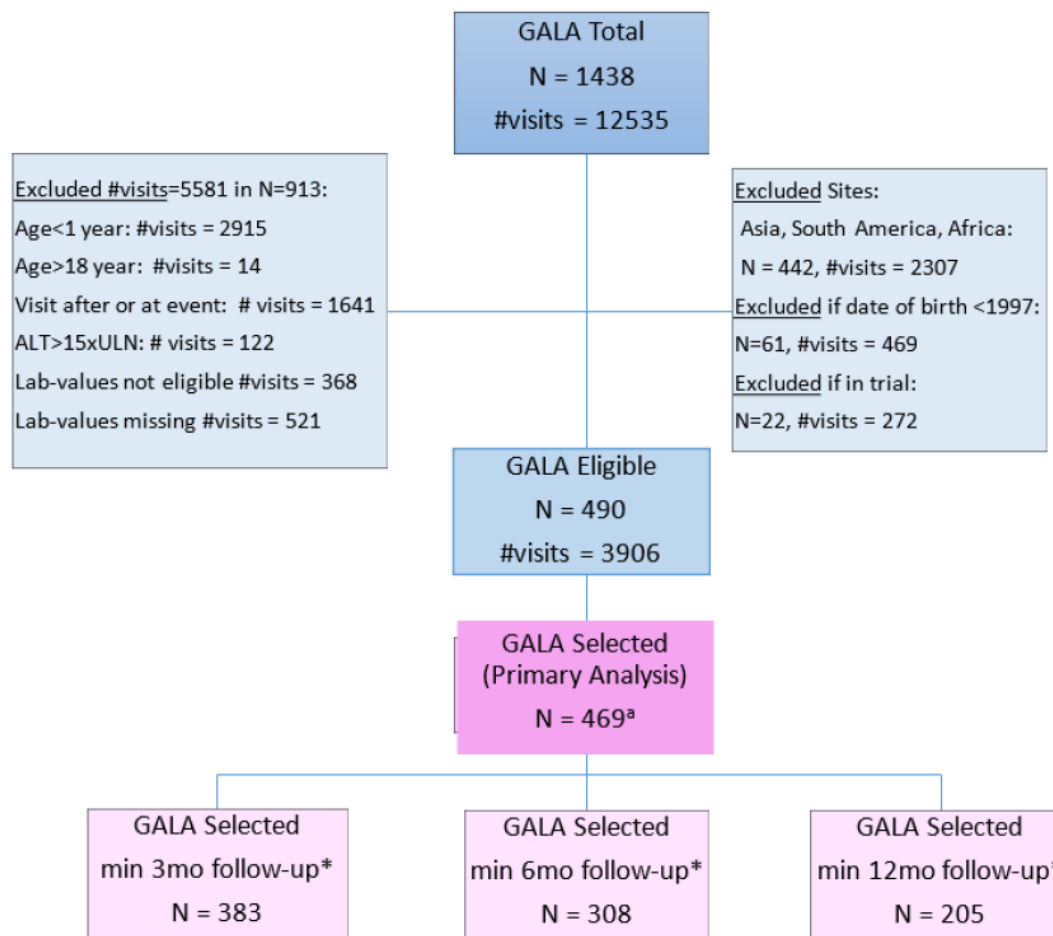
Die Global ALagille Alliance (GALA)-Studie wurde im Jahr 2018 als klinische internationale Forschungsdatenbank zu Sammlung globaler Daten eingerichtet, um den natürlichen Verlauf von ALGS besser zu verstehen.

Fragestellung

Die Studie wurde speziell zur Unterstützung robuster klinischer Forschungsanalysen und zur Bewertung bestehender und neuer potenzieller Behandlungsmöglichkeiten für ALGS aufgebaut.

Population

Die Forschungsdatenbank umfasst insgesamt Daten von über 1400 Patienten aus 35 Ländern. Die für die Analysen als Kontrollgruppe herangezogene Kohorte wurde ursprünglich für die Untersuchung GALA-MRX-ALGS (Untersuchung der Langzeitergebnisse der Langzeitbehandlung mit MRX bei ALGS-Patienten im Vergleich zu einer externen Kontrollkohorte aus der GALA-Studie; siehe Anhang 4-E für Details), basierend auf den wichtigsten Ein- und Ausschlusskriterien der MRX-Studien anhand der in der Studie verfügbaren Parameter selektiert. Eingeschlossen wurden ALGS-Patienten in Nordamerika, Europa und Australien im Alter von > 12 Monaten bis < 18 Jahren mit Cholestase, definiert als mindestens eines der folgenden Kriterien: Gesamt-sBA > 3 × ULN, konjugiertes oder direktes Bilirubin > 1 mg/dl, Gesamtbilirubin > 2 mg/dl; Gammaglutamyltransferase > 3 × ULN. Ausgeschlossen waren Patienten mit Alanin-Aminotransferase > 15 × ULN, mit einem der klinischen Ereignisse Lebertransplantation, chirurgische Gallenableitung, Leberdekomensation oder Tod vor dem Einschluss, mit Diagnose eines hepatozellulären Karzinoms durch biopsiegestützte Histopathologie, mit einem Geburtsjahr vor 1997, sowie Patienten, die jemals an einer MRX-Studie teilgenommen haben.



GALA=Global ALagille Alliance; Lab=laboratory; min=minimum; mo=months; ULN=upper limit of normal; yr=year.

* To avoid early immortal time bias, all eligible patients must have had 3, 6, or 12 months of follow-up.

^a Among the 490 GALA eligible patients, only 469 patients had all covariates needed to perform the maximum likelihood selection.

Abbildung 4-19: Selektion der GALA Kontrollgruppe.

Quelle: EMA Zulassungsdossier, Abschnitt 2.7.3 Figure 40.[45]

Intervention

Die ALGS-Patienten wurden mit dem Standard of Care der westlichen Länder behandelt.

Endpunkte

Als Hauptanalyse wird das Event-free Survival, definiert als Zeit bis zum ersten Auftreten eines der Ereignisse Lebertransplantation, Chirurgische Gallenableitung, Leberdekompensation (Varizenblutungen, therapiebedürftige Aszites) oder Tod betrachtet. Des Weiteren wird das Lebertransplantationsfreie Überleben als Zeit bis zum ersten Auftreten eines der Ereignisse Lebertransplantation oder Tod analysiert.

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte werden im vorliegenden Dossier ausgewertet:

Morbidität:

- Event-free Survival (ITT-Analyseset)
 - Ereignisfreies Überleben
 - Lebertransplantationsfreies Überleben

Datenschnitte

Der Datenschnitt für die Analyse war der 21. April 2021.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Daten der GALA-Studie sind aufgrund der Population und der Intervention auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Über die Einschlusskriterien für die Analyse ist gewährleistet, dass die Charakteristika der Kohorte den Charakteristika der Patientenpopulation mit ALGS mit Cholestase entsprechen, die im deutschen Praxisalltag gemäß Fachinformation mit MRX behandelt wird. Die Therapien des Standard of Care, welche die Patienten in der Kohorte erhielten, entsprechen dem Versorgungsstandard in Deutschland. In die Analyse wurden ALGS-Patienten aus westlichen Ländern (Europa, Nordamerika, Australien) eingeschlossen. Die wesentlichen demographischen Kriterien des deutschen Versorgungskontextes wurden somit erfüllt.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist damit gegeben.

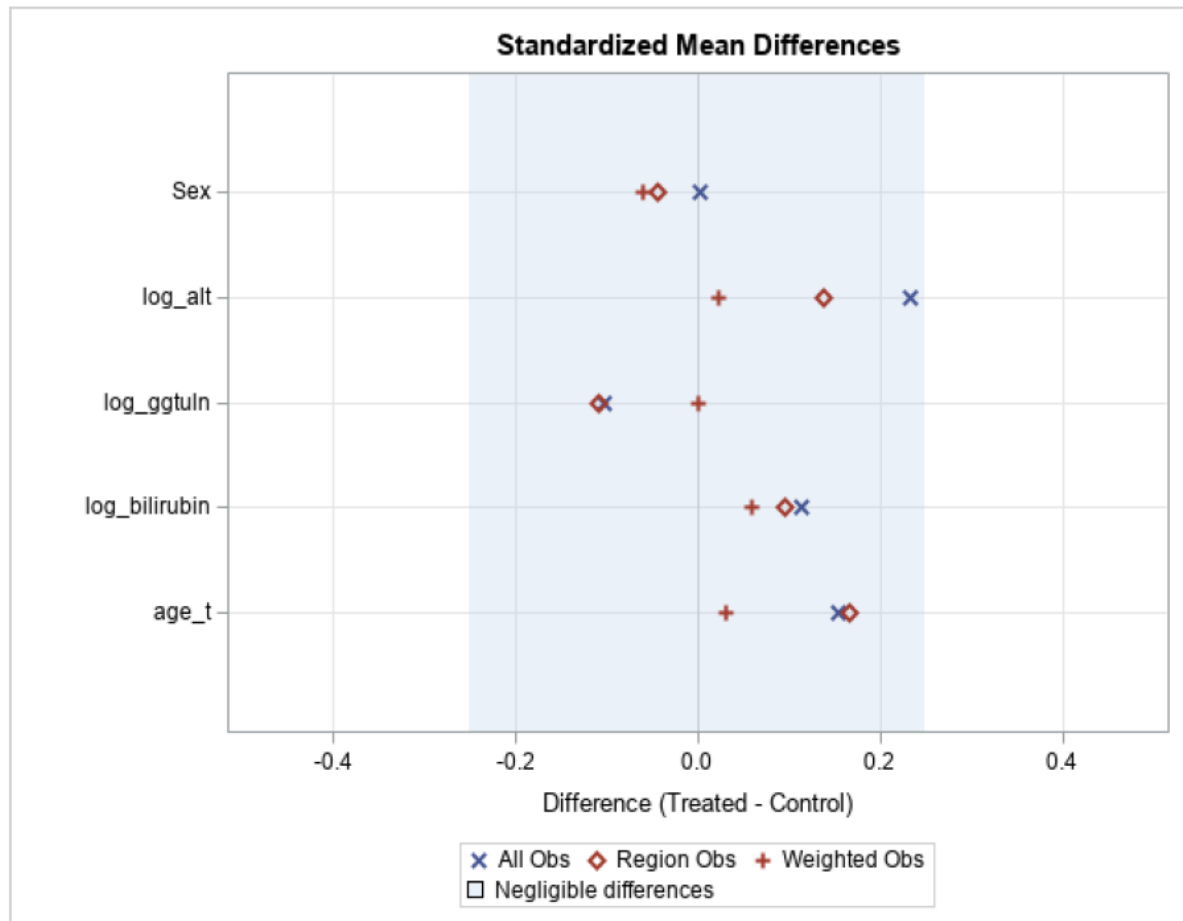
Ähnlichkeit der Maralixibat Kohorte und der GALA Kontrollgruppe

Die Maralixibat-Kohorte und die GALA Kontrollgruppe schließen ALGS-Patienten mit Cholestase ein. Damit bilden die eingeschlossenen Kohorten grundsätzlich die Population des Anwendungsgebiets von Maralixibat ab.

Da die für die Analysen als Kontrollgruppe herangezogene Kohorte der GALA-Studie basierend auf den wichtigsten Ein- und Ausschlusskriterien der klinischen Studie ICONIC anhand der in der Studiendatenbank verfügbaren Parameter selektiert wurde, ist gewährleistet, dass die Ein- und Ausschlusskriterien der beiden Kohorten weitgehend vergleichbar sind. Unterschiede gibt es bezüglich der Kriterien zum Nachweis einer Cholestase: In der Maralixibat Kohorte wurde zum Nachweis der Cholestase die Kriterien „Mangel an fettlöslichen Vitaminen, der nicht durch andere Ursachen erklärlich ist“ und „hartnäckiger Juckreiz (Pruritus), der nur durch eine Lebererkrankung erklärbar ist“ berücksichtigt, bei der Population der GALA-Studie das Kriterium „Gesamtbilirubin > 2 mg/dl“.

Bezüglich der Baseline-Charakteristika bestehen keine relevanten Unterschiede zwischen der Maralixibat-Kohorte und der GALA-Studie (siehe Tabelle 4-94).

Entsprechend dem statistischen Analyseplan für den historischen Langzeit-Vergleich der Maralixibat-Kohorte und der GALA-Kohorte wurden die standardisierten Mittelwertdifferenzen für wichtige Confounder geprüft. Diese mußten in einem Bereich von -0,25 bis 0,25 liegen, um eine akzeptable Balance zwischen den Patientenpopulationen aufzuweisen.



GGT=gamma glutamyltransferase; Obs=observations; ULN=upper limit of normal.

Abbildung 4-20: Mittelwertdifferenzen für die Confounder Geschlecht (Sex), logarithmiertes ALT (log_alt), logarithmiertes Gamma GT (log-ggtuin), logarithmiertes Bilirubin (log_bilirubin) und Alter (age_t) für den historischen Vergleich der Maralixibat Kohorte mit der GALA Kontrollgruppe.

Quelle: EMA Zulassungsdossier, Abschnitt 2.7.3 Figure 41.[45]

Wie in der Abbildung dargestellt, liegen die standardisierten Mittelwertdifferenzen für alle vordefinierten Confounder im Akzeptanzbereich, so dass keine weitere Adjustierung notwendig war.

Die Maralixibat Kohorte und die GALA Kontrollgruppe werden hinsichtlich des Morbiditätsendpunktes „Event-free Survival“ operationalisiert als „Ereignisfreies Überleben“ sowie „Lebertransplantationsfreies Überleben“ für den Zulassungsantrag bei der EMA analysiert. Dieser Endpunkt ist somit grundsätzlich zwischen den Kohorten vergleichbar. Es wurden jeweils die Ereignisse Lebertransplantation, Chirurgische Gallenableitung, Leberdekompensation (Varizenblutungen, therapiebedürftige Aszites) und Tod berücksichtigt, die eindeutig und unabhängig von subjektiven Einschätzungen erhoben werden.

Die Maralixibat Kohorte und die GALA Kontrollgruppe umfasst Patienten aus westlichen Ländern (Maralixibat-Kohorte: Australien, Großbritannien, Frankreich, Polen, Spanien, Belgien; GALA: Europa, Nordamerika, Australien). Sie sind daher relativ ähnlich, was die demographischen Kriterien des deutschen Versorgungskontextes betrifft.

Fazit: Die Maralixibat Kohorte und die GALA Kontrollgruppe sind hinsichtlich der Patientencharakteristika zu Studienbeginn und der Operationalisierung des Endpunktes „Event-free Survival“ ausreichend vergleichbar.

Die Ergebnisse des Endpunktes „Ereignisfreies Überleben“ sind in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-95: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Maralixibat Kohorte	-- ^a	-- ^a	nein	nein	ja	ja	-- ^b
GALA	-- ^c	-- ^c	nein	nein	ja	ja	-- ^b
a: Einarmige Kohorte mit Patienten der klinischen Studien zu Maralixibat b: Eine abschließende Bewertung des Verzerrungspotentials auf Studienebene kann nicht vorgenommen werden. c: Studiendatenbank, daher keine Randomisierung							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die einarmige Maralixibat Kohorte kann entsprechend den Dossiervorgaben keine abschließende Bewertung des Verzerrungspotentials vorgenommen werden.

Für das offene, einarmige GALA-Studie kann entsprechend den Dossiervorgaben keine abschließende Bewertung des Verzerrungspotentials vorgenommen werden.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-96: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Morbidität: Ereignisfreies Überleben (ITT-Analyseset)
Maralixibat Kohorte	ja
GALA	ja

4.3.2.3.3.1 Endpunkte – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.1.1 Endpunkt Morbidität: Ereignisfreies Überleben (ITT-Analyseset) – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-97: Operationalisierung von „Ereignisfreies Überleben (ITT-Analyseset)“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Maralixibat Kohorte	Ereignisfreies Überleben war definiert als die Zeit bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: - Lebertransplantation - Chirurgische Gallenableitung - Leberdekompensation (Varizenblutungen, therapiebedürftige Aszites) - Tod Lebertransplantationsfreies Überleben war definiert als Zeit bis zum ersten Auftreten eines

	der Ereignisse Lebertransplantation oder Tod. Die Daten aller mit Maralixibat behandelten Patienten, die in die Maralixibat klinischen Studien eingeschlossen waren, wurden für die Analyse verwendet. In einer zweiten Analyse werden die Analysen getrennt nach den Maralixibat-Studien LUM001-301/305, LUM001-302/303 und der im Dossier berücksichtigten RCT ICONIC (LUM001-304) dargestellt, wie sie der EMA in der Antwort zu den Fragen an Tag 120 übermittelt wurden.
GALA	Ereignisfreies Überleben war definiert als die Zeit bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: - Lebertransplantation - Chirurgische Gallenableitung - Leberdekompensation (Varizenblutungen, therapiebedürftige Aszites) - Tod Lebertransplantationsfreies Überleben war definiert als Zeit bis zum ersten Auftreten eines der Ereignisse Lebertransplantation oder Tod. Die Daten aller Patienten der GALA Kontrollgruppe wurden für die Analyse verwendet.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Für die einarmige Maralixibat Kohorte kann entsprechend den Dossievorgaben keine abschließende Bewertung des Verzerrungspotentials vorgenommen werden.

Da die GALA-Studie keine RCT ist, kann dafür entsprechend den Dossievorgaben keine abschließende Bewertung des Verzerrungspotentials vorgenommen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ereignisfreies Überleben

In der folgenden Tabelle sind die Inzidenzen der Ereignisse für den Endpunkt "Ereignisfreies Überleben" dargestellt.

Tabelle 4-98: Ergebnisse für „Morbidity: Ereignisfreies Überleben“ - Darstellung der Einzelkomponenten für das erste Ereignis - aus weiteren Untersuchungen.

Endpunkt	Maralixibat Kohorte (N=84)	GALA Kontrollgruppe (N=469)
Anzahl Patienten mit Ereignis	21 (25%)	163 (35%)
Lebertransplantation	10 (12%)	110 (23%)
Chirurgische Gallenableitung	4 (5%)	33 (7%) ^a
Leberdekompensation	3 (4%)	5 (1%)
Tod	4 (5%) ^b	15 (3%)

GALA=Global **A**llogene **A**lliance.

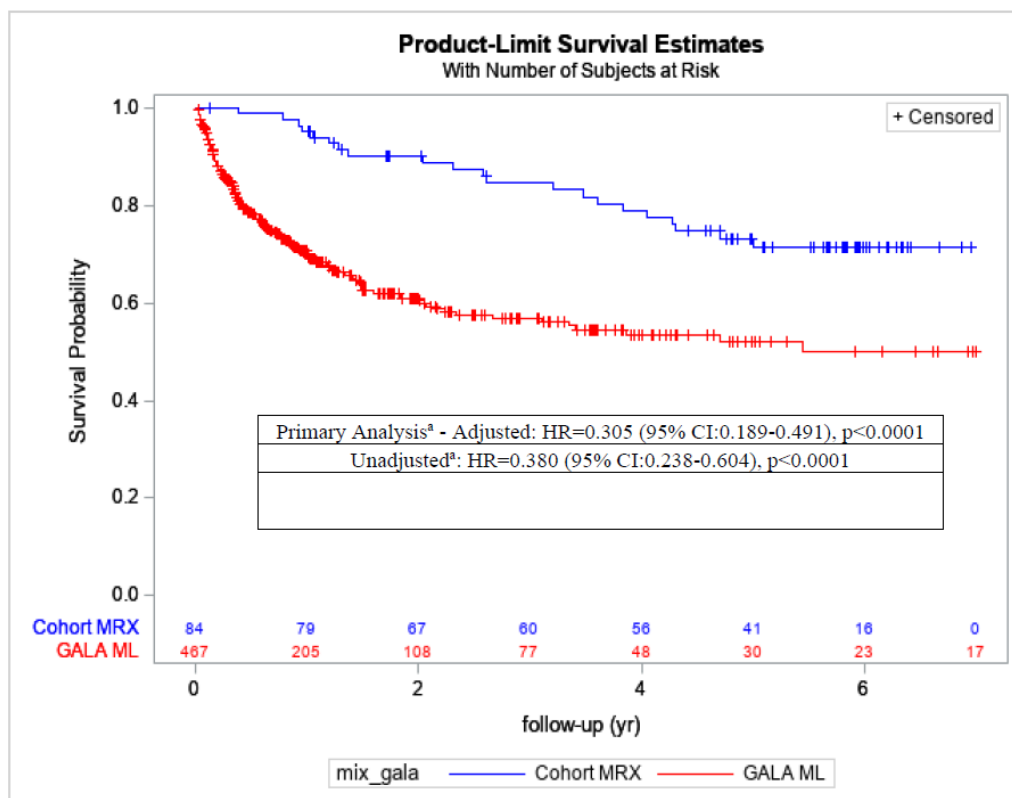
^a Enthält einen Patienten mit einem Ereignis der Kasai Prozedur.

^b Die Information zum Tod wurde aus öffentlichen Berichten zusammengetragen (Todesfälle ereigneten sich an Monat 2, 7, 9 Monate und 3,5 Jahre nach Ende der klinischen Studie, es ist keine weitere Information verfügbar. Quelle: GALA-MRX-ALGS CSR [44])

Tabelle 4-99: Effektschätzer für „Morbidity: Ereignisfreies Überleben“ aus weiteren Untersuchungen.

Vergleich	Hazard Ratio (Adjustiert)	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Maralixibat Kohorte vs. GALA	0,305	0,189; 0,491	<0,0001

Die Zeit des ereignisfreien Überlebens zeigte ein statistisch signifikantes, adjustiertes Hazard Ratio von 0,30 (95% KI [0,19; 0,49], $p < 0,0001$) zugunsten Maralixibat (Hazard Ratio gerundet von 0,304857). Die Sensitivitätsanalyse mittels nichtadjustiertem Cox Modell bestätigt den deutlichen, statistisch signifikanten Vorteil von Maralixibat gegenüber der Standardbehandlung (GALA Kontrollgruppe).



ALCI=confidence interval; GALA=Global ALagille Alliance; HR=hazard ratio; ML=maximum likelihood; MRX=maralixibat; SAP=statistical analysis plan; yr=year.

^a Cox regression models:

Primary: Cox regression - effect of MRX vs. GALA log likelihood test adjusted for age, sex, bilirubin, and ALT (according to the SAP).

Unadjusted: crude model.

Source: GALA-MRX-ALGS CSR.

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier Plot für den Endpunkt "Ereignisfreies Überleben" für den historischen Vergleich der Maralixibat Kohorte mit der GALA Kontrollgruppe.

Quelle: EMA Zulassungsdossier, Abschnitt 2.7.3 Figure 42.[45]

Ergänzende Analysen

In ergänzenden Analysen wurden andere potenzielle Einflussfaktoren in adjustierten Analysen untersucht.

Tabelle 4-100: Ergänzende Analysen für „Morbidity: Ereignisfreies Überleben“ aus weiteren Untersuchungen - Maralixibat Kohorte vs. GALA.

Potenzielle Einflussfaktoren	Hazard Ratio (adjustiert)	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Alter, Bilirubin und GGT zu Baseline	0,301	0,188; 0,484	<0,0001
Alter, Bilirubin, GGT und ALT zu Baseline und Region	0,301	0,188; 0,484	<0,0001
Alter, Bilirubin, GGT und ALT zu Baseline, Geschlecht und Geburtsjahr	0,328	0,201; 0,535	<0,0001
Gewichtetes, standardisiertes IPTW	0,379	0,237; 0,605	<0,0001
Gewichtetes ATT ^a	0,297	0,165; 0,535	<0,0001

a In der Maralixibat Kohorte wurde das Gewicht auf 1 gesetzt, in der GALA Kontrollgruppe wurden die Patienten so gewichtet, dass die Summe der Gewichte etwa 84 ergab (die Größe der Maralixibat Kohorte).

Die ergänzenden Analysen zeigen ein sehr konsistentes Bild und untermauern das Ergebnis der Hauptanalyse.

Sensitivitätsanalysen

Zusätzlich wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um den Einfluss der Baseline-Definition zu untersuchen, da die Zeit bis zum klinischen Ereignis in der Maralixibat Kohorte im Vergleich zur GALA Kontrollgruppe verzögert sein konnte.

Als erste Sensitivitätsanalyse wurde der Baseline Zeitpunkt definiert als erster verfügbarer Visit, so dass das Ereignis im maximal möglichen Beobachtungszeitraum erfolgen konnte. Diese Definition stellt den maximal konservativen Ansatz für die Maralixibat Kohorte dar. In dieser Analyse ist die Zeit bis zum Ereignis für die GALA Kontrollgruppe die längste, so dass die minimale Separation der Ereigniszeitkurven zu erwarten ist.

Als zweite Sensitivitätsanalyse wurde das letzte verfügbare Visit vor dem klinischen Ereignis verwendet. Diese Definition stellt den maximal konservativen Ansatz für die GALA Kontrollgruppe dar. In dieser Analyse ist die Zeit bis zum Ereignis für die GALA Kontrollgruppe die kürzeste, so dass die maximale Separation der Ereigniszeitkurven zu erwarten ist.

Als dritte Sensitivitätsanalyse wurde per Maximum Likelihood ein Visit aus den verfügbaren Visits für jeden Patienten der GALA Kontrollgruppe zufällig ausgewählt, abhängig von Alter und totalem Bilirubin. Diese Analyse hatte zum Ziel, den Einfluss des Selektionsprozesses zu untersuchen.

In einer vierten Sensitivitätsanalyse wurde die zweite Sensitivitätsanalyse wiederholt, bei der aber die Ziehung des Visits wiederholt wurde. Damit sollte untersucht werden, wie robust die zweite Sensitivitätsanalyse ist.

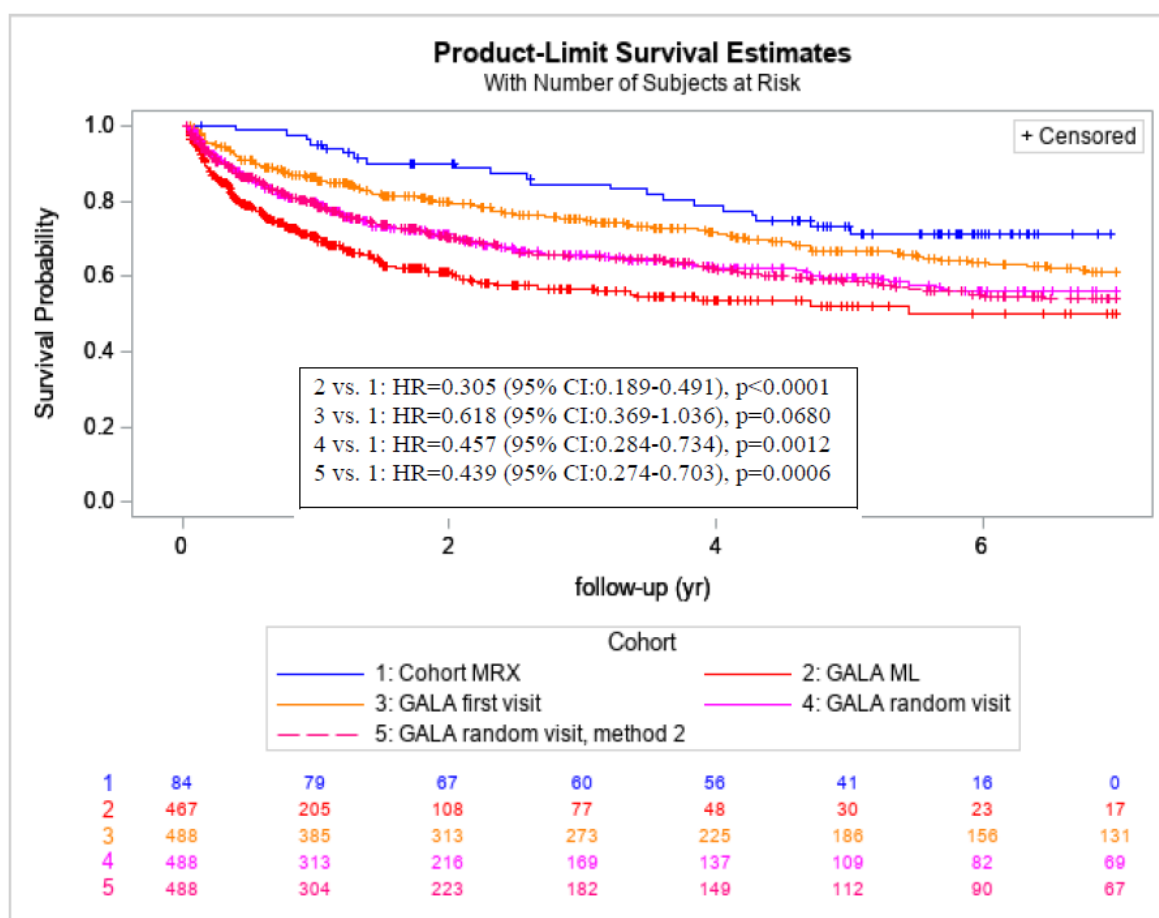
In einer fünften Sensitivitätsanalyse wurde untersucht, welchen Effekt die Nichtgleichverteilung der Visiten in der GALA auf den Behandlungseffekt hat, da es für Patienten immer wieder längere Zeiten ohne Visit und Zeiten mit vielen Visits gab. Dabei wurde für jeden Patienten der GALA Kontrollgruppe ein Visit aus jedem Jahr zufällig gewählt.

In einer sechsten Sensitivitätsanalyse wurde das Geburtsdatum als Baseline verwendet.

Tabelle 4-101: Sensitivitätsanalysen für „Morbidity: Ereignisfreies Überleben“ aus weiteren Untersuchungen - Maralixibat Kohorte vs. GALA.

Baseline Visit	Hazard Ratio (adjustiert)	95% Konfidenzintervall	p-Wert
1) Erster verfügbarer Visit	0,618	0,369; 1,036	0,068
2) Letzter verfügbarer Visit	0,241	0,148; 0,392	<0,0001
3) Zufälliger Visit 1	0,457	0,284; 0,734	0,0012
4) Zufälliger Visit 2	0,486	0,304; 0,777	0,0026
5) Zufälliger Visit pro Jahr	0,439	0,274; 0,703	0,0006
6) Geburtsdatum	0,504	0,320; 0,795	0,0032

Die Sensitivitätsanalysen zeigen ein sehr konsistentes Bild und untermauern das Ergebnis der Hauptanalyse.

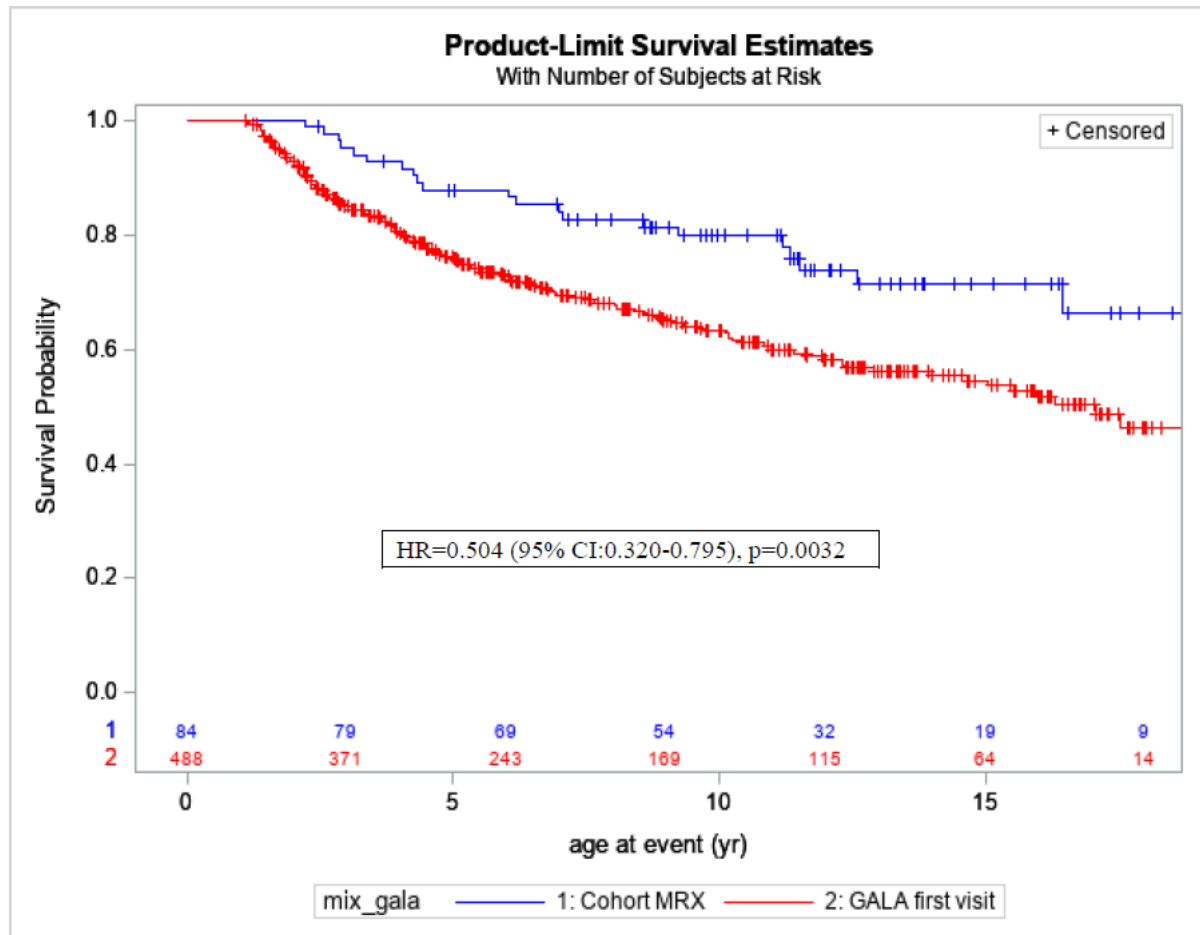


CI=confidence interval; GALA=Global ALagille Alliance; HR=hazard ratio; ML=maximum likelihood; MRX=maralixibat.

Source: [GALA-MRX-ALGS CSR](#).

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier Plot der Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt "Ereignisfreies Überleben" für den historischen Vergleich der Maralixibat Kohorte mit der GALA Kontrollgruppe.

Quelle: EMA Zulassungsdossier, Abschnitt 2.7.3 Figure 43.[45]



CI=confidence interval; GALA=Global ALagille Alliance; HR=hazard ratio; ML=maximum likelihood; MRX=maralixibat.

Source: [GALA-MRX-ALGS CSR](#).

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier Plot der Sensitivitätsanalyse mit Geburtsdatum als Baseline für den Endpunkt "Ereignisfreies Überleben" für den historischen Vergleich der Maralixibat Kohorte mit der GALA Kontrollgruppe.

Quelle: EMA Zulassungsdossier, Abschnitt 2.7.3 Figure 44.[45]

Lebertransplantationsfreies Überleben

In der folgenden Tabelle sind die Inzidenzen der Ereignisse für den Endpunkt "Lebertransplantationsfreies Überleben" mit den Komponenten Lebertransplantation und Tod dargestellt.

Tabelle 4-102: Ergebnisse für „Morbidity: Lebertransplantationsfreies Überleben“ - Darstellung der Einzelkomponenten für das erste Ereignis - aus weiteren Untersuchungen - Maralixibat Kohorte vs. GALA.

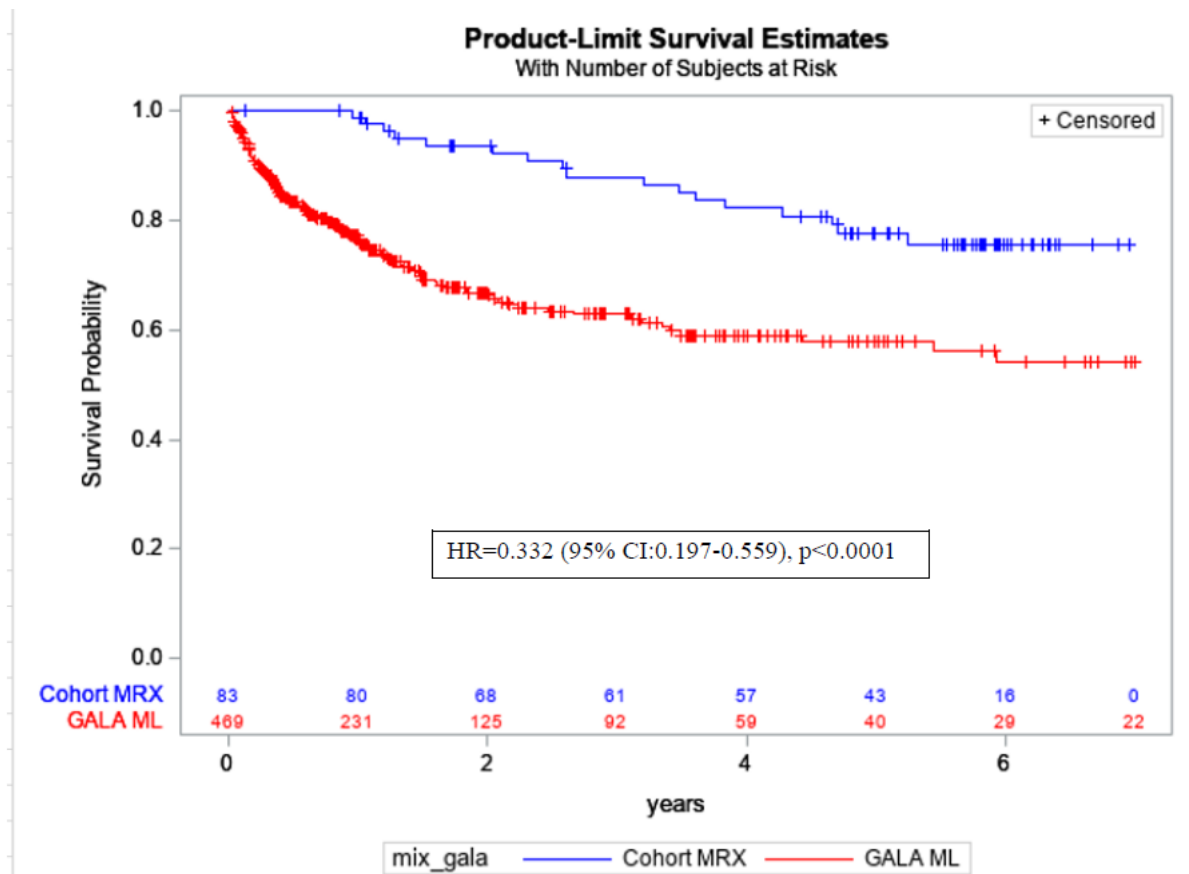
Endpunkt	Maralixibat Kohorte (N=84)	GALA Kontrollgruppe (N=469)
Anzahl Patienten mit Ereignis	17 (20%)	142 (30%)
Lebertransplantation	12 (14%)	126 (27%)
Tod	5 (6%) ^a	16 (3%) ^b

GALA=Global **A**lagille **A**lliance.

a Ein Todesfall steht in Verbindung zur Lebererkrankung (Dekompensation der Ascitis und hepatischen Enzephalopathie. Die Information zu den anderen vier Todesfällen wurden aus öffentlichen Berichten zusammengetragen (Todesfälle ereigneten sich an Monat 2, 7, 9 Monate und 3,5 Jahre nach Ende der klinischen Studie, es ist keine weitere Information verfügbar.

Quelle: GALA-MRX-ALGS CSR [44]

Die Zeit des lebertransplantationsfreien Überlebens zeigte ein statistisch signifikantes, adjustiertes Hazard Ratio von 0,33 (95% KI [0,20; 0,56], $p < 0,0001$) zugunsten Maralixibat.



CI=confidence interval; GALA=Global ALagille Alliance; HR=hazard ratio; ML=maximum likelihood; MRX=maralixibat.

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier Plot für den Endpunkt "Lebertransplantationsfreies Überleben" für den historischen Vergleich der Maralixibat Kohorte mit der GALA Kontrollgruppe. Quelle: EMA Zulassungsdossier, Abschnitt 2.7.3 Figure 45.[45]

Gründe für die Lebertransplantation oder Tod in der GALA Kontrollgruppe sind in folgender Tabelle gelistet.

Tabelle 4-103: Gründe für Lebertransplantation oder Tod.

Grund	Maralixibat Kohorte (N=84)	GALA Kontrollgruppe (N=469)
Lebertransplantation		
Transplantationen gesamt	12	126
Endstadium Lebererkrankung	-	70
Progression der Erkrankung	6	-
Pruritus	6	64
Wachstum	2	42
Lebensqualität / Fatigue	2	-
Portale Hypertonie	-	26
Xantomas	3	-
Cholestasis	2	-
Andere	-	41 ^a
Unbekannt	1	5
Tod		
Todesfälle gesamt	4	24 ^b
Lebererkrankung	n.b.	8
Nicht-kardiale, vaskuläre Komplikationen	n.b.	5
Multiorganversagen	n.b.	3
Kardialer Tod	n.b.	2
Sepsis	n.b.	2
Andere	n.b.	2
Unbekannt	n.b.	2

a 8 Patienten hatten "andere" als Einzelgrund für die Lebertransplantation, für die übrigen 33 Patienten wurden mehrere Gründe für die Lebertransplantation genannt, darunter auch "andere"

b 8 Patienten mit Lebertransplantation sind später verstorben und werden in beiden Kategorien gezählt. Zusammen wurden damit 150 Ereignisse berichtet, von denen 142 in die Analyse eingingen.

Es konnte mehr als ein Grund angegeben werden, so dass die Anzahl Gründe die Anzahl Patienten mit Lebertransplantation übersteigt.

n.b. = nicht berichtet

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der klinischen Studie ICONIC und der GALA-Studie sind aufgrund der jeweiligen Intervention und Population auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Trifft nicht zu. Gemäß den Vorgaben des G-BA bezüglich der Unterlagen, die im Rahmen eines Dossiers zur Nutzenbewertung einzureichen sind, müssen für ein Orphan Drug in Modul 4 nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 ausgefüllt werden.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

RCT ICONIC:

11. Mirum Pharmaceuticals International B.V. Studienbericht (CSR) zu ICONIC [Final Nov 2020] : Long-Term, Open-Label Study with a Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Drug Withdrawal Period of LUM001, an Apical Sodium-Dependent Bile Acid Transporter Inhibitor (ASBTi), in Patients with Alagille Syndrome. 2020.
37. Kamath BM, Goldstein A, Howard R, Garner W, Vig P, Marden JR, et al. Maralixibat treatment response in Alagille syndrome is associated with improved health-related quality of life. Journal of Pediatrics. 2022.
38. 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.
39. WHO ICTRP Registry. Safety and Efficacy Study of LUM001 (Maralixibat) With a Drug Withdrawal Period in Participants With Alagille Syndrome (ALGS). 2020.
40. Clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy Study of LUM001 With a Drug Withdrawal Period in Participants With Alagille Syndrome (ALGS). 2014.
41. EU Clinical Trials Register. The purpose of this study is to evaluate a drug (LUM001) that may help treat the liver and control itching in Alagille Syndrome. In this study, all children who are eligible to enrol will take study drug for 18 weeks, followed by a 4 week period where

they will either take LUM001 or placebo. After this 4 week period, all patients will go back on active study drug treatment for the remaining 26 weeks. 2014.

42. Mirum Pharmaceuticals International B.V. Studienbericht (CSR) zu ICONIC [Interims Okt 2020] : Long-Term, Open-Label Study with a Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Drug Withdrawal Period of LUM001, an Apical Sodium-Dependent Bile Acid Transporter Inhibitor (ASBTi), in Patients with Alagille Syndrome. 2020.

43. Mirum Pharmaceuticals International B.V. Statistischer Analyseplan (SAP) zu Studienbericht (CSR) zu ICONIC: Long-Term, Open-Label Study with a Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Drug Withdrawal Period of LUM001, an Apical Sodium-Dependent Bile Acid Transporter Inhibitor (ASBTi), in Patients with Alagille Syndrome. 2020.

RCTs Langzeitdaten:

45. Mirum Pharmaceuticals International B.V. Zulassungsdossier CTD Maralixibat Chloride - 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy 2021.

GALA-Studie:

5. Vandriel SM, Li LT, She H, Wang JS, Gilbert MA, Jankowska I, et al. Natural history of liver disease in a large international cohort of children with Alagille syndrome: Results from the GALA study. Hepatology. 2022 Aug 29. Epub 2022/08/30.

44. Mirum Pharmaceuticals International B.V. Integrated Clinical and Statistical Report: Long-Term Outcomes of Long-Term Maralixibat Treatment in Patients with Alagille Syndrome Compared with an External Control Cohort from the Global ALagille Alliance (GALA) Clinical Research Database. 2021.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Maralixibat ist seit dem 09.12.2022 zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates über Arzneimittel

für seltene Leiden zugelassen. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 1. HS SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

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. In die Auswertung wurden dabei alle Patienten berücksichtigt, die gemäß Fachinformation mit einer Dosis von Maralixibat von 380 µg/kg/Tag (entspricht 400 µg/kg/Tag Maralixibat-Chlorid) behandelt wurden. 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 Rahmen der Nutzenbewertung von Maralixibat werden alle in der klinischen Studie ICONIC eingeschlossenen Patienten herangezogen, die fachinformationskonform behandelt wurden. Es sind alle in die klinische Studie ICONIC zu Maralixibat eingeschlossenen Patienten analysiert, geeignete statistische Methoden wurden zuvor im SAP festgelegt. Damit kann kein Hinweis auf selektive Berichterstattung gefunden werden.

In der klinischen Studie ICONIC wurden patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit erhoben. Das Verzerrungspotenzial für alle patientenrelevanten Endpunkte der Dimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit/Verträglichkeit wird für die RCT Phase der klinischen Studie ICONIC als niedrig eingestuft.

Für den ergänzenden historischen Langzeit-Vergleich wurden aus der GALA-Studie diejenigen Patienten der Indikation ALGS betrachtet, die an keiner Studie zu Maralixibat teilgenommen haben. In der internationalen klinischen Multicenter-Datenbank GALA wurden Daten zu den Endpunkten ereignisfreies Überleben und lebertransplantationsfreies Überleben berichtet. Für den historischen Langzeit-Vergleich wurde eine Maralixibat Kohorte definiert. In diese sind alle in klinischen Studien mit Maralixibat behandelten Patienten eingeschlossen und analysiert, die durchgängig mit Maralixibat behandelt worden sind. Auf Studienebene kann das Verzerrungspotential für die GALA-Studie und die Maralixibat Kohorte nicht bewertet werden, da es sich um einarmige Studien handelt.

Die bibliographische, systematische Literaturrecherche (Stand: 11.11.2022), eine umfassende Recherche in Studienregistern (Stand: 10.11.2022) und die ausführliche Sichtung der Studien des pharmazeutischen Unternehmers (Stand: 11.11.2022) stellen sicher, dass in die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens die bestverfügbare Evidenz eingegangen ist.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede.

Maralixibat erfüllt gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 die Bedingungen zur Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, einem sogenannten „Orphan Drug“.[2] Der Orphan Drug Status wurde am 21.01.2014 von der Europäischen Union (EU)-Kommission der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) anhand der Orphan Designation EU/3/13/1214 für Maralixibat erteilt [2] und bei Zulassung bestätigt.[10]

Der Zusatznutzen wird anhand der klinischen Studie ICONIC und dem historischen Langzeit-Vergleich einer Maralixibat Kohorte mit der GALA Kontrollgruppe hergeleitet.

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 4-25 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.

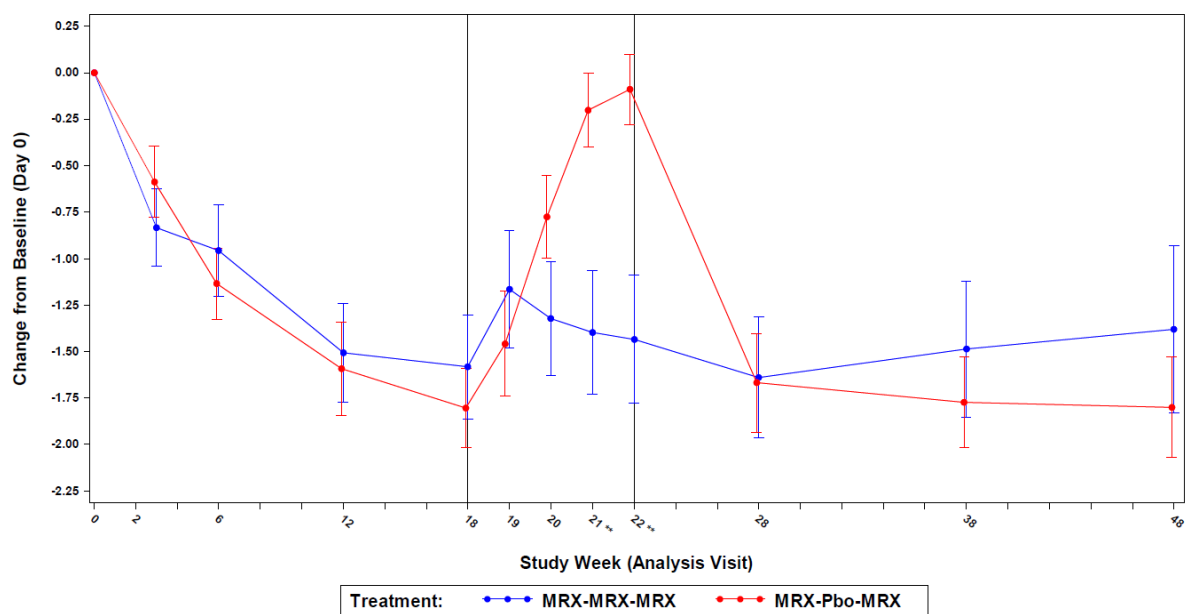


Abbildung 4-25: Mittelwert ($\pm$ SE) der Änderung des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe über die Zeit (bis Woche 48) in der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.

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 [11] Figure 5-3.

In Abbildung 4-26 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:

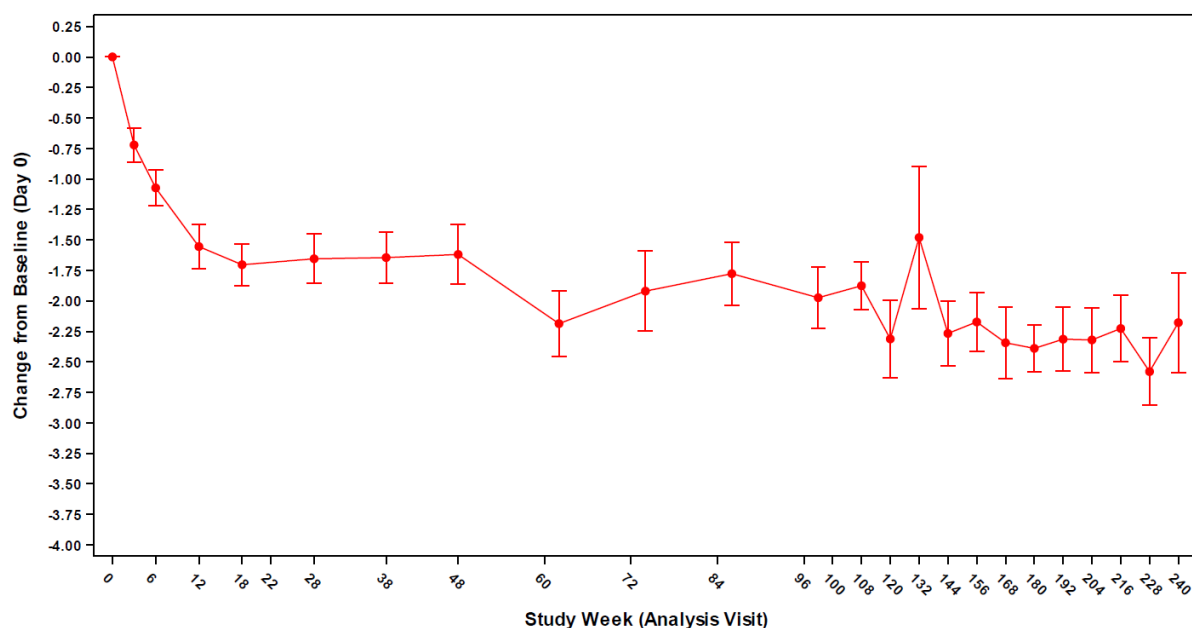


Abbildung 4-26: Mittelwert ($\pm$ SE) der Änderung des wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline über die Zeit in der klinischen Studie ICONIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.

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 [11] Figure 5-4.

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

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-104: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten ab 2 Monaten mit cholestatischem Pruritus bei ALGS	Nicht quantifizierbar

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Trifft nicht zu.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Als ergänzende Evidenz wird im vorliegenden Dossier der historische Vergleich einer Maralixibat-Kohorte mit der GALA-Studie dargestellt. Dieser Vergleich war auch Teil des Zulassungsdossiers von Maralixibat bei der EMA und ist als ergänzende Evidenz in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Trifft nicht zu. Es liegen valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor. Diese werden in den Abschnitten 4.3.1.3 (RCT ICONIC) und 4.3.2.3 (historischer Vergleich zu GALA) dargestellt.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Alle dargestellten Endpunkte bis auf die Laborparameter sind unmittelbar patientenrelevant. Die Endpunkte basierend auf Laborparametern sind nach standardisierten Kriterien erhoben. Diese Parameter sind gemäß Verfahrensordnung nicht unmittelbar patientenrelevant, aber für die ärztliche Beurteilung des Patienten eminent wichtig und spiegeln den Therapieerfolg wider. Daher werden sie im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. Europäisches Parlament und Rat. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften [online]. 2000 updated 22.1.2000. [Aufgerufen am 19.12.2022]. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=celex:32000R0141>.
2. European Medicines Agency (EMA). EU/3/13/1214: Orphan designation for the treatment of Alagille syndrome [online]. 2014. [Aufgerufen am 19.08.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/13/1214-public-summary-opinion-orphan-designation-4r5r-1-4-4-33-dibutyl-7-dimethylamino-2345-tetrahydro_en.pdf.
3. Mirum Pharmaceuticals International B.V. SmPC ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS - Maralixibat (Livmarli) [online]. 12.2022. [Aufgerufen am 15.12.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/livmarli-epar-product-information_de.pdf.
4. European Medicines Agency (EMA) / CHMP. Assessment report Maralixibat EMEA/H/C/005857/0000 [online]. 2022. [Aufgerufen am 15.12.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/livmarli-epar-public-assessment-report_en.pdf.
5. Vandriel SM, Li LT, She H, Wang JS, Gilbert MA, Jankowska I, et al. Natural history of liver disease in a large international cohort of children with Alagille syndrome: Results from the GALA study. Hepatology. 2022 Aug 29. Epub 2022/08/30.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 2022. [Aufgerufen am 19.12.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2905/VerfO_2022-05-19_iK_2022-08-17.pdf.
7. Ayoub MD, Kamath BM. Alagille Syndrome: Diagnostic Challenges and Advances in Management. Diagnostics (Basel). 2020 Nov 6;10(11).
8. Kamath BM, Loomes KM, Piccoli DA. Medical management of Alagille syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010 Jun;50(6):580-6. Epub 2010/05/19.
9. Kohut TJ, Gilbert MA, Loomes KM. Alagille Syndrome: A Focused Review on Clinical Features, Genetics, and Treatment. Semin Liver Dis. 2021 Nov;41(4):525-37.

10. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report - Livmarli (maralixibat chloride) Treatment of Alagille syndrome EU/3/13/1214 [online]. 2022. [Aufgerufen am 15.12.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-maintenance-report/livmarli-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf.
11. Mirum Pharmaceuticals International B.V. Studienbericht (CSR) zu ICONIC [Final Nov 2020] : Long-Term, Open-Label Study with a Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Drug Withdrawal Period of LUM001, an Apical Sodium-Dependent Bile Acid Transporter Inhibitor (ASBTi), in Patients with Alagille Syndrome. 2020.
12. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA. 2006 Oct;94(4):451-5.Epub 2006/11/04.
13. Kamath BM, Ye W, Goodrich NP, Loomes KM, Romero R, Heubi JE, et al. Outcomes of Childhood Cholestasis in Alagille Syndrome: Results of a Multicenter Observational Study. Hepatol Commun. 2020 Mar;4(3):387-98.
14. Lykavieris P, Hadchouel M, Chardot C, Bernard O. Outcome of liver disease in children with Alagille syndrome: a study of 163 patients. Gut. 2001 Sep;49(3):431-5.
15. Saleh M, Kamath BM, Chitayat D. Alagille syndrome: clinical perspectives. Appl Clin Genet. 2016;9:75-82.Epub 2016/07/16.
16. Kamath BM, Spino C, McLain R, Magee JC, Fredericks EM, Setchell KD, et al. Unraveling the Relationship Between Itching, Scratch Scales, and Biomarkers in Children With Alagille Syndrome. Hepatology Communications. 2020;4(7):1012-8.
17. Whittington PF, Whittington GL. Partial external diversion of bile for the treatment of intractable pruritus associated with intrahepatic cholestasis. Gastroenterology. 1988 Jul;95(1):130-6.Epub 1988/07/01.
18. Ständer S, Zeidler C, Augustin M, Darsow U, Kremer AE, Legat FJ, et al. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus [online]. 2022. [Aufgerufen am 19.12.2022]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/013-048.html>.
19. Kamath BM, Abetz-Webb L, Kennedy C, Hepburn B, Gauthier M, Johnson N, et al. Development of a Novel Tool to Assess the Impact of Itching in Pediatric Cholestasis. The patient. 2018 Feb;11(1):69-82.Epub 2017/07/16.
20. Emerick KM, Whittington PF. Partial external biliary diversion for intractable pruritus and xanthomas in Alagille syndrome. Hepatology. 2002 Jun;35(6):1501-6.Epub 2002/05/25.

21. 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.
22. World Health Organization (WHO). WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development. [online]. 2006. [Aufgerufen am 19.12.2022]. URL: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards>.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sebelipase alfa Neubewertung nach Fristablauf (Mangel an lysosomaler saurer Lipase), Tragende Gründe [online]. 2021. [Aufgerufen am 19.12.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7570/2021-06-03_AM-RL-XII_Sebelipase-alfa_D-606_TrG.pdf.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ruxolitinib (neues Anwendungsgebiet) [online]. 2015. [Aufgerufen am 19.09.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3397/2015-10-15_AM-RL-XII_Ruxolitinib-nAWG_2015-04-15-D-161_TrG.pdf.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). [online]. 2021. [Aufgerufen am 19.12.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7552/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_TrG.pdf.
26. Kamath BM, Yin W, Miller H, Anand R, Rand EB, Alonso E, et al. Outcomes of liver transplantation for patients with Alagille syndrome: the studies of pediatric liver transplantation experience. *Liver Transpl.* 2012 Aug;18(8):940-8.Epub 2012/03/29.
27. Nguyen KD, Sundaram V, Ayoub WS. Atypical causes of cholestasis. *World J Gastroenterol.* 2014 Jul 28;20(28):9418-26.Epub 2014/07/30.
28. Singh SP, Pati GK. Alagille Syndrome and the Liver: Current Insights. *Euroasian J Hepatogastroenterol.* 2018 Jul-Dec;8(2):140-7.Epub 2019/03/05.
29. Arroyo V, Angeli P, Moreau R, Jalan R, Claria J, Trebicka J, et al. The systemic inflammation hypothesis: Towards a new paradigm of acute decompensation and multiorgan failure in cirrhosis. *J Hepatol.* 2021 Mar;74(3):670-85.Epub 2020/12/11.
30. Kamath BM, Schwarz KB, Hadzic N. Alagille syndrome and liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Jan;50(1):11-5.Epub 2009/12/02.

31. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Med Care*. 2001 Aug;39(8):800-12.Epub 2001/07/27.
32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.1 [online]. 2022. [Aufgerufen am 19.12.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.
33. Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008 Spring;24(2):170-7.Epub 2008/04/11.
34. Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(9):753-67.Epub 2008/09/05.
35. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ*. 2009;338:b1147.Epub 2009/04/07.
36. Salanti G, Marinho V, Higgins JPT. A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. *J Clin Epidemiol*. 2009 Aug;62(8):857-64.Epub 2009/01/23.
37. Kamath BM, Goldstein A, Howard R, Garner W, Vig P, Marden JR, et al. Maralixibat treatment response in Alagille syndrome is associated with improved health-related quality of life. *Journal of Pediatrics*. 2022.
38. 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.
39. WHO ICTRP Registry. Safety and Efficacy Study of LUM001 (Maralixibat) With a Drug Withdrawal Period in Participants With Alagille Syndrome (ALGS). 2020.
40. Clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy Study of LUM001 With a Drug Withdrawal Period in Participants With Alagille Syndrome (ALGS). 2014.
41. EU Clinical Trials Register. The purpose of this study is to evaluate a drug (LUM001) that may help treat the liver and control itching in Alagille Syndrome. In this study, all children who are eligible to enrol will take study drug for 18 weeks, followed by a 4 week period where they will either take LUM001 or placebo. After this 4 week period, all patients will go back on active study drug treatment for the remaining 26 weeks. 2014.
42. Mirum Pharmaceuticals International B.V. Studienbericht (CSR) zu ICONIC [Interims Okt 2020] : Long-Term, Open-Label Study with a Double-Blind, Placebo-Controlled,

Randomized Drug Withdrawal Period of LUM001, an Apical Sodium-Dependent Bile Acid Transporter Inhibitor (ASBTi), in Patients with Alagille Syndrome. 2020.

43. Mirum Pharmaceuticals International B.V. Statistischer Analyseplan (SAP) zu Studienbericht (CSR) zu ICONIC: Long-Term, Open-Label Study with a Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Drug Withdrawal Period of LUM001, an Apical Sodium-Dependent Bile Acid Transporter Inhibitor (ASBTi), in Patients with Alagille Syndrome. 2020.

44. Mirum Pharmaceuticals International B.V. Integrated Clinical and Statistical Report: Long-Term Outcomes of Long-Term Maralixibat Treatment in Patients with Alagille Syndrome Compared with an External Control Cohort from the Global ALagille Alliance (GALA) Clinical Research Database. 2021.

45. Mirum Pharmaceuticals International B.V. Zulassungsdossier CTD Maralixibat Chloride - 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy. 2021.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	11.11.2022	
Zeitsegment	1946 bis 10.11.2022	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [12]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Alagille syndrome/	724
2	alagille-watson.af.	7
3	watson-alagille.af.	3
4	(arteriohepatic dysplasia or cardiovertebral syndrome or cholestasis with peripheral pulmonary stenosis or hepatic ductular hypoplasia or hepatofacioneurocardiovertebral syndrome or paucity of interlobular bile ducts or syndromic bile duct paucity or watson-miller syndrome).af.	198
5	(jag1 or jagged1 or notch2).af.	3804
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	4436
7	(Maralixibat* or Livmarli or SHP625 or LUM001 or lopixibat).af.	20
8	6 and 7	5
9	limit 8 to (english or german)	5
10	(random\$ or double-blind\$ or placebo\$).af.	1700444
11	9 and 10	3

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	11.11.2022	
Zeitsegment	1974 bis 10.11.2022	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [12]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Alagille syndrome/	2107
2	(alagille-watson or watson-alagille or arteriohepatic dysplasia or cardiovertebral syndrome or cholestasis with peripheral pulmonary stenosis or hepatic ductular hypoplasia or hepatofacioneurocardiovertebral syndrome or paucity of interlobular bile ducts or syndromic bile duct paucity or watson-miller syndrome or jag1 or jagged1 or notch2).ab,ti.	5518
3	1 or 2	7107
4	(Maralixibat* or Livmarli or SHP625 or LUM001 or lopixibat).af.	113
5	3 and 4	52
6	limit 5 to (english or german)	52
7	(random\$ or double-blind\$ or placebo\$).af.	2348598
8	6 and 7	35

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	11.11.2022	
Zeitsegment	Kein Zeitfilter	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	"Alagille syndrome":ti,ab,kw	48

2	"alagille-watson":ti,ab,kw OR "watson-miller":ti,ab,kw	0
3	"jag1":ti,ab,kw OR "jagged1":ti,ab,kw OR "notch2":ti,ab,kw	34
4	#1 OR #2 OR #3	77
5	"Maralixibat*":ti,ab,kw OR "Livmarli":ti,ab,kw OR "SHP625":ti,ab,kw OR "LUM001":ti,ab,kw OR "lopixibat":ti,ab,kw	37
6	#4 AND #5	28

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Trifft nicht zu.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Trifft nicht zu.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Hier erfolgt ergänzend die Darstellung der Langzeit mit Maralixibat in den klinischen RCTs behandelte Patienten (gemäß Studienprotokollen) im Vergleich zu der größten internationalen klinischen Multicenter-Datenbank zu ALGS (GALA-Studie). Dieser Langzeit-Vergleich wurde auch im Zulassungsverfahren dargestellt.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	10.11.2022
Suchstrategie	Alagille AND (Maralixibat OR Livmarli OR SHP625 OR LUM001 OR lopixibat)
Treffer	8

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/

Datum der Suche	10.11.2022
Suchstrategie	(Alagille AND (Maralixibat OR Livmarli OR SHP625 OR LUM001 OR lopixibat))
Treffer	24 (24 records for 12 trials)

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	10.11.2022
Suchstrategie	(Alagille AND (Maralixibat OR Livmarli OR SHP625 OR LUM001 OR lopixibat))
Treffer	6

Studienregister	Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) bzw. AMIce / PharmNet.Bund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html
Datum der Suche	10.11.2022
Suchstrategie	„Livmarli“ [in „Arzneimittelname“] ODER „Maralixibat“ [in „Stoffname“] ODER „Lum001“ [in „Stoffname“] ODER „SHP625“ [in „Stoffname“] ODER „Lopixibat“ [in „Stoffname“]
Treffer	0 (Ergebnisberichte)

Studienregister	Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	10.11.2022
Suchstrategie	„Alagille“ [in „Search Term“], „Livmarli“ [in „Product name“], „Maralixibat OR SHP625 OR LUM001 OR lopixibat“ [in „Active substance name / INN“]
Treffer	0

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Trifft nicht zu.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Trifft nicht zu (Überprüfung der Suche ohne RCT-Filter aus den Suchen in B1).

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Hier erfolgt ergänzend die Darstellung der Langzeit mit Maralixibat in den klinischen RCTs behandelte Patienten (gemäß Studienprotokollen) im Vergleich zu der größten internationalen klinischen Multicenter-Datenbank zu ALGS (GALA-Studie). Dieser Langzeit-Vergleich wurde auch im Zulassungsverfahren dargestellt.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
1	Shneider, B. L., Kamath, B. M., Magee, J. C. et al. Use of funded multicenter prospective longitudinal databases to inform clinical trials in rare diseases- Examination of cholestatic liver disease in Alagille syndrome. Hepatology Communications 2022; 6: 1910-1921	A4
2	Shneider, B. L., Spino, C. A. Kamath, B. M. et al. Impact of long-term administration of maralixibat on children with cholestasis secondary to Alagille syndrome. Hepatology communications 2022. 6: 1922-1933	A5

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Trifft nicht zu.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Trifft nicht zu (Überprüfung der Suche ohne RCT-Filter aus den Suchen in C1).

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Hier erfolgt ergänzend die Darstellung der Langzeit mit Maralixibat in den klinischen RCTs behandelte Patienten (gemäß Studienprotokollen) im Vergleich zu der größten internationalen klinischen Multicenter-Datenbank zu ALGS (GALA-Studie). Dieser Langzeit-Vergleich wurde auch im Zulassungsverfahren dargestellt.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT02117713	An Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Durability of Effect of LUM001 in the Treatment of Cholestatic Liver Disease in Pediatric Subjects With Alagille Syndrome (IMAGINE-II) [Zugriffsdatum: 10.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02117713	A5, A7
2	NCT02047318	An Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Durability of Effect of LUM001 in the Treatment of Cholestatic Liver Disease in Subjects With Alagille Syndrome (ALGS) (IMAGINE) [Zugriffsdatum: 10.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02047318	A5, A7
3	NCT02057692	Evaluation of LUM001 in the Reduction of Pruritus in Alagille Syndrome (ITCH) [Zugriffsdatum: 10.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02057692	A5
4	NCT01903460	Safety and Efficacy Study of LUM001 in the Treatment of Cholestatic Liver Disease in Patients With Alagille Syndrome (IMAGO) [Zugriffsdatum: 10.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01903460	A5
5	NCT04530994	A Maralixibat Expanded Access Program for Patients With Cholestatic Pruritus Associated With Alagille Syndrome (ALGS) [Zugriffsdatum: 10.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04530994	A7, A10
6	NCT04729751	A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Maralixibat in Infant Participants With Cholestatic Liver Diseases Including Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC) and Alagille Syndrome (ALGS). (RISE) [Zugriffsdatum: 10.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04729751	A7

7	NCT05543174	A Study of TAK-625 for the Treatment of Alagille Syndrome (ALGS) [Zugriffsdatum: 10.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05543174	A7, A10
WHO ICTRP			
1	NCT04729751	A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Maralixibat in Infant Participants With Cholestatic Liver Diseases Including Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC) and Alagille Syndrome (ALGS). (RISE) [Zugriffsdatum: 10.11.2022]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04729751	A7
2	EUCTR2020-004628-40-BE	Open-Label, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Maralixibat in the Treatment of Infants with Cholestatic Liver Diseases Including Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis and Alagille Syndrome. - Maralixibat Infant Safety Evaluation (RISE). [Zugriffsdatum: 10.11.2022]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004628-40-BE	A7
3	NCT04530994	A Maralixibat Expanded Access Program for Patients With Cholestatic Pruritus Associated With Alagille Syndrome (ALGS) [Zugriffsdatum: 10.11.2022]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04530994	A7, A10
4	EUCTR2019-002755-42-GB	MRX-800: A Long-Term Safety Study of Maralixibat, an Apical Sodium Dependent Bile Acid Transporter Inhibitor (ASBTi), in the Treatment of Cholestatic Liver Disease in Subjects Who Previously Participated in a Maralixibat Study. [Zugriffsdatum: 10.11.2022]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002755-42-GB	A7, A10
5	DRKS00008377	Long-Term, Open-Label Study With a Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Drug Withdrawal Period of LUM001, an Apical Sodium-Dependent Bile Acid Transporter Inhibitor (ASBTi), in Patients With Alagille Syndrome - ICONIC [Zugriffsdatum: 10.11.2022]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008377 http://www.drks.de/DRKS00008377	A6: Studie ab 12/2022 nicht mehr im DRKS-Register auffindbar
6	EUCTR2015-000906-20-GB	An Open-label, Multicenter Extension Study to Evaluate the Long-term Safety of LUM001, an Apical Sodium-dependent Bile Acid Transporter Inhibitor (ASBTi), in Patients with Alagille Syndrome (ALGS) or Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC) [Zugriffsdatum: 10.11.2022]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000906-20-GB	A7
7	NCT02117713	An Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Durability of Effect of LUM001 in the Treatment of Cholestatic Liver Disease in Pediatric Subjects With Alagille Syndrome (IMAGINE-II) [Zugriffsdatum: 10.11.2022]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02117713	A5, A7

8	NCT02057692	Evaluation of LUM001 in the Reduction of Pruritus in Alagille Syndrome (ITCH) [Zugriffsdatum: 10.11.2022]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02057692	A5
9	EUCTR2013-003832-54-GB	A MULTICENTRE EXTENSION STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY AND DURABILITY OF THE THERAPEUTIC EFFECT OF LUM001, AN APICAL SODIUM-DEPENDENT BILE ACID TRANSPORTER INHIBITOR (ASBTi), IN THE TREATMENT OF CHOLESTATIC LIVER DISEASE IN PEDIATRIC SUBJECTS WITH ALAGILLE SYNDROME - IMAGINE STUDY [Zugriffsdatum: 10.11.2022]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003832-54-GB	A5, A7
11	EUCTR2012-005346-38-GB	A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF LUM001, AN APICAL SODIUM-DEPENDENT BILE ACID TRANSPORTER INHIBITOR (ASBTi), IN THE TREATMENT OF CHOLESTATIC LIVER DISEASE IN PAEDIATRIC PATIENTS WITH ALAGILLE SYNDROME - IMAGO [Zugriffsdatum: 10.11.2022]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005346-38-GB	A5
EU Clinical Trials Register			
1	EudraCT Number: 2020-004628-40	Open-Label, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Maralixibat in the Treatment of Infants with Cholestatic Liver Diseases Including Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis and Alagille Syndrome. - Maralixibat Infant Safety Evaluation (RISE). [Zugriffsdatum: 10.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004628-40	A7
2	EudraCT Number: 2019-002755-42	MRX-800: A Long-Term Safety Study of Maralixibat, an Apical Sodium Dependent Bile Acid Transporter Inhibitor (ASBTi), in the Treatment of Cholestatic Liver Disease in Subjects Who Previously Participated in a Maralixibat Study. [Zugriffsdatum: 10.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002755-42	A7, A10
3	EudraCT Number: 2015-000906-20	An Open-label, Multicenter Extension Study to Evaluate the Long-term Safety of LUM001, an Apical Sodium-dependent Bile Acid Transporter Inhibitor (ASBTi), in Patients with Alagille Syndrome (ALGS) or Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC) [Zugriffsdatum: 10.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000906-20	A7
4	EudraCT Number: 2013-003832-54	A MULTICENTRE EXTENSION STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY AND DURABILITY OF THE THERAPEUTIC EFFECT OF LUM001, AN APICAL	A5, A7

		SODIUM-DEPENDENT BILE ACID TRANSPORTER INHIBITOR (ASBTi), IN THE TREATMENT OF CHOLESTATIC LIVER DISEASE IN PEDIATRIC SUBJECTS WITH ALAGILLE SYNDROME - IMAGINE STUDY [Zugriffsdatum: 10.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003832-54	
5	EudraCT Number: 2012-005346-38	A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF LUM001, AN APICAL SODIUM-DEPENDENT BILE ACID TRANSPORTER INHIBITOR (ASBTi), IN THE TREATMENT OF CHOLESTATIC LIVER DISEASE IN PAEDIATRIC PATIENTS WITH ALAGILLE SYNDROME - IMAGO [Zugriffsdatum: 10.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005346-38	A5

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Trifft nicht zu.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Trifft nicht zu (Überprüfung der Suche ohne RCT-Filter aus den Suchen in D1).

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Hier erfolgt ergänzend die Darstellung der Langzeit mit Maralixibat in den klinischen RCTs behandelte Patienten (gemäß Studienprotokollen) im Vergleich zu der größten internationalen klinischen Multicenter-Datenbank zu ALGS (GALA-Studie). Dieser Langzeit-Vergleich wurde auch im Zulassungsverfahren dargestellt.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 0 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-105 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-105 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-105 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ICONIC

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der klinischen Studie ICONIC (LUM001-304) war die Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Maralixibat-Chlorid (MRX) für Kinder mit Alagille-Syndrom (ALGS), die unter Cholestase leiden. Die Ziele der Studie (bis einschließlich Woche 48) bestanden darin, • Die Langzeitsicherheit und Verträglichkeit von MRX bei Kindern mit ALGS zu bewerten • Den Effekt von MRX auf die Serum-Gallensäure (sBA)-Level bei Kindern mit ALGS zu bewerten • Den Effekt von MRX auf biochemische Marker der Cholestase sowie der Lebererkrankung bei Kindern mit ALGS zu bewerten • Den Effekt von MRX auf Pruritus bei Kindern mit ALGS zu bewerten • Den Langzeiteffekt von MRX bei Kindern mit ALGS während des 48-wöchigen Behandlungszeitraums zu bewerten. Die Ziele des optionalen Langzeit-Follow-up-Behandlungszeitraums (nach Woche 48) bestanden darin, • Geeigneten Patienten der klinischen Studie ICONIC eine kontinuierliche Studienbehandlung anzubieten, bis eines der folgenden Ereignisse auftreten würde: 1) Der Patient war geeignet, in eine andere MRX-Studie einzutreten 2) MRX war kommerziell erhältlich 3) Der Sponsor stoppte das Programm oder die Entwicklung in dieser Indikation • Ein zweimal tägliches (BID) Dosierungsregime und höhere tägliche Dosen von MRX zu untersuchen • Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten von Patienten zu erhalten, die eine Langzeitbehandlung mit MRX erhielten, einschließlich genotypischer Charakteristika • Das Level von Alpha-Fetoprotein (AFP), einem Marker des hepatozellulären Karzinoms, zu untersuchen • Die Schmachthaftigkeit der MRX-Formulierung zu untersuchen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Offene, einarmige Phase-2-Studie mit einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten, randomisierten Parallelgruppenphase (randomisierte Absetzungsphase, RWD) mit dem Zuteilungsverhältnis 1:1. <u>Die Studie bestehend aus vier Phasen:</u> <u>Phase 1: Open-Label-Phase (Tag 1 bis Woche 18)</u> Sechswöchige offene Dosisescalation und anschließende zwölfwöchige offene stabile Dosierung. <u>Phase 2: Randomisierte Absetzungsphase (Woche 19 bis Woche 22)</u> Vierwöchige randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Absetzungsphase (<i>randomized withdrawal phase</i>, RWD), Zuteilungsverhältnis 1:1. <u>Phase 3: Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis Woche 48)</u> 26-wöchige Behandlung bei stabiler Dosierung (<i>After randomized withdrawal phase</i>, ARW). <u>Phase 4: Langzeiterweiterung</u> 52-wöchige optionale Follow-up-Behandlungsphase gefolgt von einer optionalen Langzeit-Follow-up-Behandlungsphase für geeignete Patienten, die sich dafür entscheiden, die Behandlung mit MRX fortzusetzen.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Protokollamendment 1 (vom 06. März 2015): Wesentliche Änderungen des Protokolls waren die Hinzufügung zusätzlicher Ausschlusskriterien wie das Vorhandensein oder die Vorgeschichte von Gallen- oder Nierensteinen und bekannter Überempfindlichkeit gegen MRX oder einen seiner Bestandteile. Protokollamendment 2 (vom 08. Mai 2015) Wesentliche Änderungen waren der zusätzliche Ausschluss von Patienten, die beim Screening mehr als 50 kg wogen, die Änderung der maximalen Tagesdosis von 30 mg/Tag auf 20 mg/Tag, die Korrektur der Responder-Definition von Woche 18 auf Woche 12, sowie hinzugefügte Formulierungen, die die Randomisierung und das statistische Vorgehen bei Daten von Geschwistern, die an der Studie teilnahmen, sowie die geplante Erweiterungsstudie beschreiben. Protokollamendment 3 (vom 13. November 2015): Wesentliche Änderungen waren das Hinzufügen einer optionalen Follow-up-Behandlungsphase (nach Woche 48), die es geeigneten Patienten, die in der klinischen Studie ICONIC behandelt wurden, ermöglichte, die Behandlung nach Woche 48 fortzusetzen, bis der erste

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		der folgenden Fälle eintritt: (i) zusätzliche Behandlung für bis zu 52 Wochen (Woche 100) oder (ii) eine neue Studie wird zur Rekrutierung eröffnet; das Hinzufügen des Ziels, Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten zu erhalten, die langfristig mit MRX behandelt werden, einschließlich Genotypisierungsmerkmale; und die Aufnahme von NOTCH2 in die Liste der Laboranalyten. Protokollamendment 4 (vom 28. März 2017): Wesentliche Änderungen waren die Ermöglichung der Teilnahme an der optionalen Follow-up-Behandlungsphase, die über den in Protokolländerung 3 beschriebenen Zeitraum hinausgeht; die Klarstellung, dass die Studienbehandlung in der optionalen Follow-up-Behandlungsphase fortgesetzt werden kann, bis das erste der folgenden Ereignisse eintritt: 1) die Patienten waren für die Teilnahme an einer anderen MRX-Studie geeignet, 2) MRX ist kommerziell erhältlich oder 3) der Sponsor stellt das Programm oder die Entwicklung in dieser Indikation ein; Klarstellung, dass geeignete Patienten, die zuvor aus der Studie ausgeschieden waren, wieder in die Studie eintreten und in der optionalen Follow-up-Behandlungsphase eine Studienbehandlung erhalten können; und Beschreibung der Ziele und Untersuchungen der optionalen Follow-up-Behandlungsphase, einschließlich der folgenden Punkte: Untersuchung eines BID-Dosisregimes und höherer täglicher MRX-Dosen; Untersuchung des AFP-Spiegels, eines Markers für hepatozelluläres Karzinom; Bewertung der Schmackhaftigkeit der MRX-Formulierung bei allen Teilnehmern, bei Kindern <4 Jahre durch Proxy und bei Kindern ≥4 Jahren mittels Fragebogen; und Aktualisierung der Anforderungen an die Empfängnisverhütung in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der Heads of Medicine Clinical Trials Facilitation Group Recommendations Related to Contraception and Pregnancy Testing. Während der optionalen Follow-up-Behandlungsphase müssen die Patienten eine kontinuierliche Wirksamkeits- (sBA-Spiegel und ItchRO-Score) und Sicherheitskriterien erfüllen, um für eine MRX-BID-Dosierung geeignet zu sein. Nur Patienten mit sBA-Werten über dem Normalwert und/oder einem ItchRO-Score $\geq 1,5$ durften die BID-Behandlung beginnen (ADE). Die maximale Tagesdosis von Maralixibat-Chlorid betrug 400 µg/kg BID, d. h. 800 µg/kg/Tag. Wenn bei einem Patienten Unverträglichkeiten (z. B. Magen-Darm-Symptome wie Durchfall, Bauchschmerzen, Krämpfe) auftraten, konnte der Prüfarzt in Absprache

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																												
		mit dem medizinischen Monitor die Dosis für den Rest der Studie senken. Eine geplante unverblindete Interimsanalyse, die Auswertungen bis zur Visite in Woche 48 umfasst, wurde der Protokolländerung 4 hinzugefügt. Diese Interimsanalyse wurde durchgeführt, nachdem alle Patienten entweder Woche 48 abgeschlossen oder die Studie vor Woche 48 abbrachen. Der Zweck der Interimsanalyse bestand darin, die Zukunft des Programms zu planen. Protokollamendment 5 (vom 06. November 2017): Wesentliche Änderungen bestanden darin, das Studiendesign in eine Open-Label-Studie zu ändern, die über das hinausgeht, was in der Protokolländerung 4 beschrieben worden war, Details zur Interimsanalyse bis Woche 48 und der Entblindung der Studie und eine klinischen Xanthom-Skala zu den geplanten Prozeduren hinzuzufügen. Protokollamendment 5.1 (vom 08. Februar 2019): Wesentliche Änderungen wurden vorgenommen, um den Wechsel des Sponsors von Lumena Pharmaceuticals LLC zu Mirum Pharmaceuticals, Inc. widerzuspiegeln und den Wechsel des medizinischen Monitors zu dokumentieren.																												
4	Probanden / Patienten																													
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien - Männliche und weibliche Patienten zwischen 12 Monaten und 18 Jahren, einschließlich. - Diagnose des ALGS basierend auf den folgenden diagnostischen Kriterien: <table><tr><th>ALGS-Familien-vorgeschichte^a</th><th>Rarefizierung</th><th>JAGGED1 oder NOTCH2-Mutation</th><th>Für die Diagnose benötigte klinische Hauptkriterien^b</th></tr><tr><td>Vorhanden oder nicht vorhanden</td><td>Vorhanden</td><td>Identifiziert^c</td><td>Jegliches oder kein Merkmal</td></tr><tr><td>Keine (Proband)</td><td>Nicht vorhanden oder unbekannt</td><td>Identifiziert^c</td><td>Ein oder mehrere Merkmale</td></tr><tr><td>Keine (Proband)</td><td>Vorhanden</td><td>Nicht identifiziert</td><td>Drei oder mehr Merkmale</td></tr><tr><td>Keine (Proband)</td><td>Nicht vorhanden oder unbekannt</td><td>Nicht identifiziert</td><td>Vier oder mehr Merkmale</td></tr><tr><td>Vorhanden</td><td>Nicht vorhanden oder unbekannt</td><td>Identifiziert^c</td><td>Jegliches oder kein Merkmal</td></tr><tr><td>Vorhanden</td><td>Vorhanden</td><td>Nicht identifiziert</td><td>Ein oder mehrere Merkmale</td></tr></table>	ALGS-Familien-vorgeschichte ^a	Rarefizierung	JAGGED1 oder NOTCH2-Mutation	Für die Diagnose benötigte klinische Hauptkriterien ^b	Vorhanden oder nicht vorhanden	Vorhanden	Identifiziert ^c	Jegliches oder kein Merkmal	Keine (Proband)	Nicht vorhanden oder unbekannt	Identifiziert ^c	Ein oder mehrere Merkmale	Keine (Proband)	Vorhanden	Nicht identifiziert	Drei oder mehr Merkmale	Keine (Proband)	Nicht vorhanden oder unbekannt	Nicht identifiziert	Vier oder mehr Merkmale	Vorhanden	Nicht vorhanden oder unbekannt	Identifiziert ^c	Jegliches oder kein Merkmal	Vorhanden	Vorhanden	Nicht identifiziert	Ein oder mehrere Merkmale
ALGS-Familien-vorgeschichte ^a	Rarefizierung	JAGGED1 oder NOTCH2-Mutation	Für die Diagnose benötigte klinische Hauptkriterien ^b																											
Vorhanden oder nicht vorhanden	Vorhanden	Identifiziert ^c	Jegliches oder kein Merkmal																											
Keine (Proband)	Nicht vorhanden oder unbekannt	Identifiziert ^c	Ein oder mehrere Merkmale																											
Keine (Proband)	Vorhanden	Nicht identifiziert	Drei oder mehr Merkmale																											
Keine (Proband)	Nicht vorhanden oder unbekannt	Nicht identifiziert	Vier oder mehr Merkmale																											
Vorhanden	Nicht vorhanden oder unbekannt	Identifiziert ^c	Jegliches oder kein Merkmal																											
Vorhanden	Vorhanden	Nicht identifiziert	Ein oder mehrere Merkmale																											

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation			
		Vorhanden	Nicht vorhanden oder unbekannt	Nicht identifiziert	Zwei oder mehr Merkmale
		a: ALGS bei einem Verwandten ersten Grades vorhanden b: Klinische Hauptkriterien/-merkmale für ALGS umfassen Cholestase, durchgängige Beteiligung des Herzens, der Nieren, der Gefäße, der Augen, des Skeletts oder charakteristische "Alagille"-Fazies. c: in einem klinischen Labor • Nachweis einer Cholestase (durch eines oder mehrerer der folgenden Kriterien): ○ Gesamtserumgallensäure (total sBA) > 3 × obere Grenze des Normalwerts für das betreffende Alter (<i>upper limit of normal</i>, ULN) ○ Konjugiertes Bilirubin > 1 mg/dL ○ Mangel an fettlöslichen Vitaminen, der nicht durch andere Ursachen erklärlich ist ○ Gamma-Glutamyltransferase (GGT) > 3x ULN für das betreffende Alter ○ Hartnäckiger Juckreiz (Pruritus), der nur durch eine Lebererkrankung erklärbar ist • Bei weiblichen Patienten im gebärfähigen Alter muss während des Screenings ein negativer Serum-Schwangerschaftstest vorliegen • Männliche und weibliche Patienten im Zeugungs-/gebärfähigen Alter, die sexuell aktiv sind oder während der Studie und 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation sexuell aktiv werden, müssen während der Studie einer akzeptablen Verhütungsmethode zustimmen und diese anwenden. • Es wird erwartet, dass die Patienten während der Studiendauer einen festen Betreuer haben. • Informierte Zustimmung und Einverständnis (gemäß Institutional Review Board / Independent Ethics Committee (IRB/IEC)), soweit erforderlich. • Zugang zu einem Telefon für Anrufe des Studienzentrums nach Terminvereinbarung • Betreuer (und Patienten) angemessenen Alters) müssen willens und fähig sein, ein eDiary-Device während der Studie zu verwenden • Betreuer (und Patienten angemessenen Alters) müssen die Lizenzvereinbarungen der eDiary-Software digital akzeptieren. • Betreuer (und Patienten angemessenen Alters) müssen mindestens zehn eDiary-Reports			

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(morgens oder abends) während zwei aufeinander folgender Wochen des Screening-Zeitraums ausfüllen (maximal mögliche Reportanzahl = 14 pro Woche) • Durchschnittlicher Tageswert > 2 im Itch Reported Outcome (ItchRO™)-Fragebogen (maximal möglicher Tageswert = 4) für zwei aufeinander folgende Wochen im Screening-Zeitraum, vor der Dosierung. Ein Tageswert ist der höhere Wert für den Morgen- und Abend-ItchRO. Der durchschnittliche Tageswert ist die Summe aller Tageswerte dividiert durch die Anzahl der Tage, für der ItchRO ausgefüllt wurde. Ausschlusskriterien • Chronischer Diarrhöe, die eine ständige intravenöse Flüssigkeits- oder Nahrungszufuhr erfordert. • Chirurgische Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs. • Vorherige Lebertransplantation. • Dekompensierte Leberzirrhose (Alanin-Aminotransferase (ALT) > 15 × ULN, International Normalized Ratio (INR) > 1,5 [unresponsiv zur Vitamin-K-Therapie], Albumin < 3,0 g/dL, Vorgeschichte oder Vorhandensein von klinisch signifikantem Aszites, Varizenblutung und/oder Enzephalopathie • Vorgeschichte oder Vorhandensein einer anderen begleitenden Lebererkrankung. • Vorgeschichte oder Vorhandensein einer anderen Krankheit oder eines Zustands, der bekanntermaßen die Absorption, Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung von Arzneimitteln beeinflusst, einschließlich Gallensalz-Metabolismus im Darm (z. B. entzündliche Darmerkrankungen). • Vorgeschichte oder Vorhandensein von Gallen- oder Nierensteinen. • Bekannte Infektion mit dem menschlichen Immundefizienz-Virus (HIV). • Krebserkrankungen, mit Ausnahme von In-situ-Karzinomen oder Krebserkrankungen, die mindestens fünf Jahre vor dem Screening ohne Anzeichen eines Wiederauftretens behandelt wurden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Kürzliche medizinische Vorgeschichte oder aktueller Zustand, der darauf schließen lässt, dass der Patient möglicherweise nicht in der Lage ist, die Studie abzuschließen. • Weibliche Patienten, die schwanger sind oder stillen oder die planen, während des Studienzeitraums schwanger zu werden. • Vorgeschichte von Alkohol- oder Substanzmißbrauch. • Verabreichung von Gallensäuren- oder Lipid-bindenden Granulaten innerhalb von 28 Tagen vor dem Screening und während der gesamten Studie. • Bekannte Hypersensitivität gegenüber der Studienmedikation oder eines ihrer Bestandteile. • Erhalt eines Prüfpräparats, Biologikums oder Medizinprodukts innerhalb von 28 Tagen vor dem Screening oder fünf Halbwertszeiten des Studienmedikaments, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist. • Vorgeschichte der Nichteinhaltung medizinischer Behandlungen, Unzuverlässigkeit, geistige Instabilität oder Unzurechnungsfähigkeit, die nach dem Urteil des Prüfers die Gültigkeit der Einwilligung nach Aufklärung beeinträchtigen oder zur Nichteinhaltung des Studienprotokolls führen könnten. • Alle anderen Zustände oder Anomalien, die nach Ansicht des Prüfers oder des medizinischen Monitors die Sicherheit des Patienten gefährden oder die Teilnahme oder den Abschluss der Studie beeinträchtigen können. • Patienten, die beim Screening mehr als 50 kg wiegen. Einschlusskriterien für die 52-wöchige optionale Follow-up-Behandlungsphase: • Patienten, die das Protokoll bis einschließlich Woche 48 ohne Sicherheitsprobleme beendeten Ausschlusskriterien für die 52-wöchige Follow-up-Behandlungsphase: • Patienten, die einen chirurgischen Eingriff zur Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs hatten Patienten, die die Behandlung aus anderen Gründen abbrachen, wurden für den 52-wöchigen Follow-up-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlungszeitraum auf individueller Basis berücksichtigt. Einschlusskriterien für die optionale Langzeit-Follow-up-Behandlungsphase: • Patienten, die das Protokoll bis einschließlich Woche 48 ohne Sicherheitsprobleme beendeten • Patienten, die MRX aus Sicherheitsgründen absetzten, die nicht mit MRX in Zusammenhang stehen, deren Laborergebnisse auf ein für diese Patientengruppe oder Person akzeptables Niveau zurückgekehrt waren und die zum Zeitpunkt des Eintritts in die Follow-up-Phase keines der Abbruchkriterien des Protokolls erfüllten (Probanden, die die Behandlung aus anderen Gründen absetzten, wurden auf individueller Basis betrachtet.) Für Patienten mit einer MRX-Dosisunterbrechung ≥ 7 Tage gelten alle Hauptausschlusskriterien der Studie bis auf das Kriterium eines Körpergewichts über 50 kg zum Screening
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Insgesamt nahmen neun Studienzentren in sechs Ländern (Australien, Großbritannien, Frankreich, Polen, Spanien und Belgien) teil.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Studienmedikation wird für jeden Patienten individuell in einer zentralen Apotheke basierend auf dem Patientengewicht zum Zeitpunkt des Screenings hergestellt. Die Studienmedikation wird an die Patienten bzw. den verantwortlichen Betreuer ausgegeben. Die Studienteilnehmer bzw. der verantwortliche Betreuer erhalten eine angemessene Menge der Studienmedikation an Studientag 0, und die tägliche Dosierung beginnt an Studientag 1. Die Patienten erhalten die Studienmedikation als Lösung mit Traubengeschmack. Die Studienmedikation wird einmal täglich (QD) oder zweimal täglich (BID) mit einer zur Verfügung gestellten Spritze verabreicht. Die erste Dosis soll mindestens 30 Minuten vor der ersten Mahlzeit des Tages und die zweite Dosis gegebenenfalls 30 Minuten vor der Abendmahlzeit eingenommen werden. <u>Phase 1: Open-Label-Phase (Tag 1 bis Woche 18)</u> Sechswöchige offene Dosisescalationsphase und anschließende zwölfwöchige offene Phase bei stabiler Dosierung. Woche 1 Dosis: 14 µg/kg/Tag MRX QD Woche 2 Dosis: 35 µg/kg/Tag MRX QD

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Woche 3 Dosis: 70 µg/kg/Tag MRX QD Woche 4 Dosis: 140 µg/kg/Tag MRX QD Woche 5 Dosis: 280 µg/kg/Tag MRX QD Woche 6 Dosis: 400 µg/kg/Tag MRX QD (bei maximaler täglicher Dosis von 20 mg QD) Woche 7 bis 18: 400 µg/kg/Tag MRX QD oder die höchste tolerierte Dosis unter 400 µg/kg/Tag <u>Phase 2: Randomisierte Absetzungsphase (Woche 19 bis Woche 22)</u> Vierwöchige randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Absetzungsphase (<i>randomized withdrawal phase</i>, RWD), Zuteilungsverhältnis 1:1. MRX-Gruppe: 400 µg/kg/Tag MRX QD oder die höchste tolerierte Dosis unter 400 µg/kg/Tag Placebo-Gruppe: 0 µg/kg/Tag MRX QD (entsprechendes Placebo) <u>Phase 3: Nach-Randomisierungs-Phase, ARW (Woche > 22 bis Woche 48)</u> 26-wöchige Behandlungsphase bei stabiler Dosierung. Patienten, die in der randomisierten Absetzungsphase Placebo erhielten, kehrten zu der MRX-Dosis zurück, die sie während der ersten Eskalation erhalten hatten. Patienten, die in der randomisierten Absetzungsphase MRX erhielten, bekamen weiterhin die gleiche Dosis MRX und nach Woche 22 erfolgte eine simulierte Dosisescalation, um die Verblindung bezüglich der randomisierten Absetzungsphase aufrechtzuerhalten. Dosisanpassungen erfolgten bei Bedarf aufgrund von Unverträglichkeiten oder einer Änderung des Körpergewichts der Patienten um $\geq 10\%$ gegenüber Screening <u>Phase 4: Langzeiterweiterung</u> 52-wöchige optionale Follow-up-Behandlungsphase mit drei Szenarien: • Patienten, die für die Teilnahme an der Follow-up-Behandlungsphase geeignet sind und keine MRX-Dosisunterbrechung oder eine Dosisunterbrechung von < 7 Tagen hatten, erhalten die gleiche MRX-Dosis wie in Woche 48 • Patienten, die für die Teilnahme an der Follow-up-Behandlungsphase geeignet sind und eine MRX-Dosisunterbrechung von ≥ 7 Tagen hatten, erhalten eine Dosisescalation beginnend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		mit 35 µg/kg/Tag bis maximal 400 µg/kg/Tag oder der höchsten tolerierten Dosis unter 400 µg/kg/Tag • Patienten, die nicht an der Follow-up-Behandlungsphase teilnehmen möchten, werden etwa 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation telefonisch kontaktiert. Nach der 52-wöchigen optionalen Follow-up-Behandlungsphase folgt eine optionale Langzeit-Follow-up-Behandlungsphase für geeignete Patienten, die sich dafür entscheiden, die Behandlung mit MRX fortzusetzen. <i>Geeignete Patienten ohne MRX-Dosisunterbrechung oder mit einer Unterbrechung von < 7 kontinuierlichen Tagen:</i> • mit normalem sBA-Level und/oder einem ItchRO(Obs)-Score < 1,5: Aufrechterhaltung der Dosis, morgendliche Verabreichung • mit sBA-Level über dem Normalwert und/oder ItchRO(Obs)-Score ≥ 1,5: Nachmittagsdosis-escalation (<i>afternoon dose escalation, ADE</i>) beginnend mit einer Maralixibat-Chlorid-Dosis 140 µg/kg für 4 Wochen, gefolgt von der Eskalation bis zur maximal verträglichen Dosis oder maximal einer Tagesdosis von 400 µg/kg BID, d. h. 800 µg/kg/Tag. <i>Geeignete Patienten mit einer MRX-Dosisunterbrechung von ≥ 7 Tagen:</i> Zunächst wird die Morgendosis zu 400 µg/kg/Tag oder zur höchsten tolerierten Dosis unter 400 µg/kg/Tag eskaliert. Wenn die Morgendosis von 400 µg/kg bzw. die maximal tolerierte Dosis erreicht ist, werden sBA-Level und ItchRO(Obs)-Score bewertet. • bei normalem sBA-Level und/oder einem ItchRO(Obs)-Score < 1,5: Aufrechterhaltung der Dosis, morgendliche Verabreichung • bei sBA-Level über dem Normalwert und/oder ItchRO(Obs)-Score ≥ 1,5: Nachmittagsdosis-escalation (<i>afternoon dose escalation, ADE</i>) beginnend mit einer Maralixibat-Chlorid-Dosis von 140 µg/kg für 4 Wochen, gefolgt von der Eskalation bis zur maximal verträglichen Dosis oder maximal einer Tagesdosis von 400 µg/kg BID, d. h. 800 µg/kg/Tag. Dreißig Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation erfolgt ein Sicherheits-Follow-up-Telefonanruf durch das Studienzentrum. Dabei werden alle Patienten, die die Studie abgeschlossen haben, wie auch alle Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben, angerufen. Begleitmedikation sowie alle AE, die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		während des Anrufs bekannt werden, werden aufgezeichnet.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primärer Endpunkt</u> Mittlere Veränderung der Nüchtern-sBA-Level zu Woche 22 gegenüber Woche 18 bei Patienten, die zuvor auf die MRX-Behandlung angesprochen hatten, definiert als sBA-Reduktion $\geq 50\%$ zu Woche 12 oder Woche 18 gegenüber Baseline (<i>Modified Intent-to-Treat</i> (MITT)-Population). <u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</u> - Die Veränderung zu Woche 22 gegenüber Woche 18 in den Parametern: - Alkalische Phosphatase (ALP) - Alanin-Aminotransferase (ALT) - Gesamtbilirubin - Direktes Bilirubin - Pruritus gemessen durch Itch Reported Outcome (Observer), (ItchRO[Obs]) und Itch Reported Outcome (Patient) (ItchRO[Pt]). - Die Veränderung zu Woche 18 gegenüber Baseline in den Parametern: - Nüchtern-sBA-Level - ALP - ALT - Gesamtbilirubin - Direktes Bilirubin - Pruritus gemessen durch ItchRO (ItchRO[Obs] und ItchRO[Pt]) <u>Zusätzliche Wirksamkeitsendpunkte</u> - Responderanalysen zu Woche 16, 48, 60, 72, 84, 96 und 100 in: - Pruritus Responderaten gemessen durch ItchRO (ItchRO[Obs] und ItchRO[Pt]) <i>Clinician scratch scale</i> (CSS) - Änderung zu den Wochen 18, 22, und 48, sowie darauffolgend alle 12 Wochen gegenüber Baseline in - Pruritus gemessen durch ItchRO (ItchRO[Obs] und ItchRO[Pt]) - Nüchtern-sBA-Level

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ ALP ○ ALT ○ Gesamtbilirubin ○ Direktem Bilirubin ○ Anderen biochemische Marker der Cholestase (Gesamtcholesterol, Low-Density-Lipoprotein-Cholesterol [LDL-C]) ○ Gallensäurensynthese (Serum 7α-Hydroxy-4-cholesten-3-on [7αC4]) • Änderungen im Pediatric Quality of Life questionnaire (PedsQL) zu den Wochen 18, 22, 48, 60, 72, 84, 96 und 100 gegenüber Baseline sowie die Veränderung zu Woche 22 gegenüber Woche 18 • Patient Impression of Change (PIC) zu den Wochen 18, 22, 48, 84, 96 und 100 sowie die Veränderung zu Woche 22 gegenüber Woche 18 • Caregiver Impression of Change (CIC) zu den Wochen 18, 22, 48, 84, 96 und 100 sowie Veränderung zu Woche 22 gegenüber Woche 18 • Caregiver Global Therapeutic Benefit (CGTB)-Bewertung zu den Wochen 18, 22, 48, 84, 96 und 100 sowie Veränderung zu Woche 22 gegenüber Baseline • Veränderung in Xanthomen zu Woche 48 gegenüber Baseline, gemessen durch die klinische Xanthom-Skala • Veränderung der Körpergröße und des Körpergewicht zu den Wochen 3, 6, 12, 18, 18/LOCF, 22 28, 38, 48, 48/LOCF, 60, 72, 84, 96, 100/LOCF, BID Tag0, BID Woche4, BID Woche 8, und alle weiteren 12 Wochen gegenüber Baseline • Schmackhaftigkeit der MRX-Formulierung über die Zeit • Plasmalevel von MRX zur Basislinie (vor der ersten Dosis) und über die Zeit <u>Sicherheitsendpunkte</u> Die Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte in dieser Studie schlossen die folgenden ein: • Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen (<i>adverse events</i>, UEs), einschließlich schwerwiegender, in Verbindung mit MRX, die zum Abbruch der Studie führten, UEs von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		besonderem Interesse (adverse events of special interest, UESIs, sowie UEs nach Schweregrad und nach Bezug zur Studienmedikation. • Veränderung klinischer Sicherheitslaborparameter zu jeder klinischen Visite gegenüber Baseline (falls zutreffend) • Veränderung in klinischen Sicherheitslaborparametern zur Woche 22 gegenüber Woche 18 (falls zutreffend) • Beobachtete Alpha-Fetoprotein (AFP)-Werte über die Zeit • Veränderung in den Befunden körperlicher Untersuchungen und Vitalzeichen bei jeder klinischen Visite gegenüber Baseline • Veränderung in den Befunden körperlicher Untersuchungen und Vitalzeichen zur Woche 22 gegenüber Woche 18 • Anwendung von Begleitmedikation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Als substantielle Änderung wurde mit dem Amendment 3 (13. November 2015) die optionale Follow-up-Behandlungsphase (nach Woche 48) hinzugefügt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	ALGS ist eine seltene Erkrankung. Die geplante Probengröße von 30 bewertbaren Patienten mit ALGS basiert auf praktischen Überlegungen und nicht auf gewünschter statistischer Power für einen präspezifizierten Unterschied.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es gab eine Zwischenanalyse, nachdem alle Patienten die Studie nach Woche 48 vollständig absolviert oder abgebrochen hatten. Zur Zwischenanalyse wurde die Studie entblindet.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte nach einem permutierten Block Algorithmus, der nach vordefinierten Ansprechkriterien stratifiziert war (≥ 50 % sBA-Reduktion zu Woche 12 oder Woche 18 gegenüber Baseline), und mit ganzen Blöcken (Größe 4), die nach Studienzentrum zugewiesen wurden, mit der SAS-Software (Version 9.4) durch einem unverblindeten Statistiker, der nicht an der Durchführung der Studie oder der Analyse der Daten beteiligt war.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten begannen die Studie an Tag 0 und wurden von Woche 1 bis Woche 18 offen behandelt. Die Patienten wurden dann im Verhältnis 1:1 randomisiert, um während der doppelblinden, Placebo-kontrollierten Absetzungsphase (RWD, Woche 19 bis Woche 22)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		weiterhin die Studienmedikation oder ein entsprechendes Placebo für 4 Wochen zwischen Woche 19 und Woche 22 zum Start zu erhalten. Die Randomisierung wurde nach Ansprechkriterien stratifiziert, wobei ein Ansprechen definiert war als eine ≥ 50 %ige Reduktion der sBA-Level zu Woche 12 oder Woche 18 gegenüber Baseline. Die sBA-Resultate blieben nach der Baseline-Ttestung verblindet. Während der RWD wurden Geschwister in einer verblindeten Weise demselben Behandlungsarm zugeteilt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Der Sponsor gab eine Randomisierungsliste an den zentralen Pharmazeuten, der die Studienmedikation herstellte. Das weitere Studienzentrumpersonal, einschließlich der lokalen Pharmazeuten, war gegenüber der Zuteilung verblindet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Der Sponsor (oder ein Beauftragter) erstellte die Randomisierungsliste; der Pharmazeut einer zentralen Apotheke wurde für die Behandlungsgruppe entblindet. Das Studienpersonal einschließlich des Pharmazeuten der lokalen Apotheke (oder ein entsprechend qualifizierter Delegierter) blieb für die Zuteilung verblindet.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Alle Patienten, Monitore und Studienzentrumpersonal, welches mit der Studie in Verbindung stand, abgesehen von dem zentralen Pharmazeuten, der die Studienmedikation herstellte, wurden für die Studienbehandlung während der RWD (Woche 19 – 22), der Nach-Randomisierungsphase (Woche 23 – 48) sowie für die Zuweisung jedes Patienten zur Behandlung während der Absetzungsphase verblindet. Nach Woche 48 wurde die Studie entblindet, um die Zwischenanalyse zu vereinfachen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	MRX ist ein Pulver, das mit einem geeigneten Lösungsmittel aufgelöst werden muss, um die Studienmedikation als orale Lösung zu verabreichen. Das entsprechende Placebo enthält das Lösungsmittel ohne aktiven Wirkstoff.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Primäre Wirksamkeitsanalyse</u> Die Veränderung der sBA gegenüber Baseline wurde für jede Behandlungsgruppe während der RWD unter Verwendung deskriptiver statistischer Methoden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation												
		dargestellt. Diese schlossen die Anzahl der Beobachtungen, den Mittelwert, den Median, die Standardabweichung, das Minimum und das Maximum ein. Der Unterschied gegenüber Baseline wurde berechnet und wie beschrieben zusammengefasst, mit einem 95-%-Konfidenzintervall für den Mittelwert. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Veränderung der sBA zu Woche 22 gegenüber Woche 18 wurde unter Verwendung eines <i>Analysis of Covariance</i> (ANCOVA)-Modells mit Behandlungsgruppe als Faktor und sBA-Wert zu Woche 18 als Kovariable bewertet.												
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden keine Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen durchgeführt.												
Resultate														
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Für den Patientenfluss vor und während der RWD siehe unten. Es wurden 36 Patienten gescreent und 31 Patienten in die Studie eingeschlossen. Zwei Patienten brachen die Studie während der Open-Label-Phase ab. Es wurden 13 Patienten in die MRX-Gruppe und 16 Patienten in die Placebo-Gruppe randomisiert. Alle diese 29 Patienten gingen in die Nach-Randomisierungs-Phase über, und 28 Patienten schlossen diese ab. 23 Patienten entschieden sich für die Langzeiterweiterung.												
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	RWD: <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>MRX-Arm</th><th>Placebo-Arm</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>a)</td><td>13</td><td>16</td></tr> <tr> <td>b)</td><td>13</td><td>16</td></tr> <tr> <td>c)</td><td>13</td><td>16</td></tr> </tbody> </table>		MRX-Arm	Placebo-Arm	a)	13	16	b)	13	16	c)	13	16
	MRX-Arm	Placebo-Arm												
a)	13	16												
b)	13	16												
c)	13	16												
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Zwei Patienten brachen die Studie in der Open-Label-Phase aufgrund von UE ab. Während der RWD wurden keine Patienten verloren oder ausgeschlossen. In der Nach-Randomisierungs-Phase brach ein Patient die Studie aufgrund von UE. In der Langzeiterweiterung brachen drei Patienten aufgrund von UE ab, außerdem wurde einer nach												

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Entscheidung des Prüfarztes und einer vom Betreuer aus der Studie ausgeschlossen.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Patienten wurden zwischen dem 28. Oktober 2014 und dem 11. September 2015 in die Studie aufgenommen. Studienende war am 28. Mai 2020.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		
7αC4: 7α-Hydroxy-4-cholesten-3-on; ADE: <i>afternoon dose escalation</i>, Nachmittagsdosisescalation; AE: <i>adverse event</i>, Nebenwirkung; UESI: <i>adverse events of special interest</i>, AFP: Alpha-Fetoprotein; ALGS: Alagille-Syndrom; ALT: Alanin-Aminotransferase; ALP: <i>Alkaline phosphatase</i>, Alkalische Phosphatase; ANCOVA: <i>Analysis of covariance</i>; ARW: <i>after randomized withdrawal</i>, Nach-Randomisierungs-Phase; CGTB: <i>Caregiver Global Therapeutic Benefit</i>; CIC: <i>Caregiver Impression of Change</i>; GGT: Gamma-Glutamyltransferase; HIV: menschliches Immundefizienz-Virus; IEC: <i>Independent Ethics Committee</i>; INR: <i>International Normalized Ratio</i>; IRB: <i>Institutional Review Board</i>; ItchRO: <i>Itch Reported Outcome</i>; ItchRO[Obs]: <i>Itch Reported Outcome (Observer)</i>; ItchRO[Pt]: <i>Itch Reported Outcome (Patient)</i>; LDL-C: <i>low-density lipoprotein cholesterol</i>; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i>; MITT: <i>Modified Intent-to-Treat</i>; MRX: Maralixibat-Chlorid; PedsQL: <i>Pediatric Quality of Life questionnaire</i>; PIC: <i>Patient Impression of Change</i>; QD: einmal täglich; RWD: <i>randomized withdrawal</i>, randomisierte Absetzungsphase; sBA: <i>serum bile acid</i>, Serum-Gallensäuren; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; ULN: <i>upper limit of normal</i>, obere Grenze des Normalwerts		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Patientenfluss der klinischen Studie ICONIC vor und während der RWD

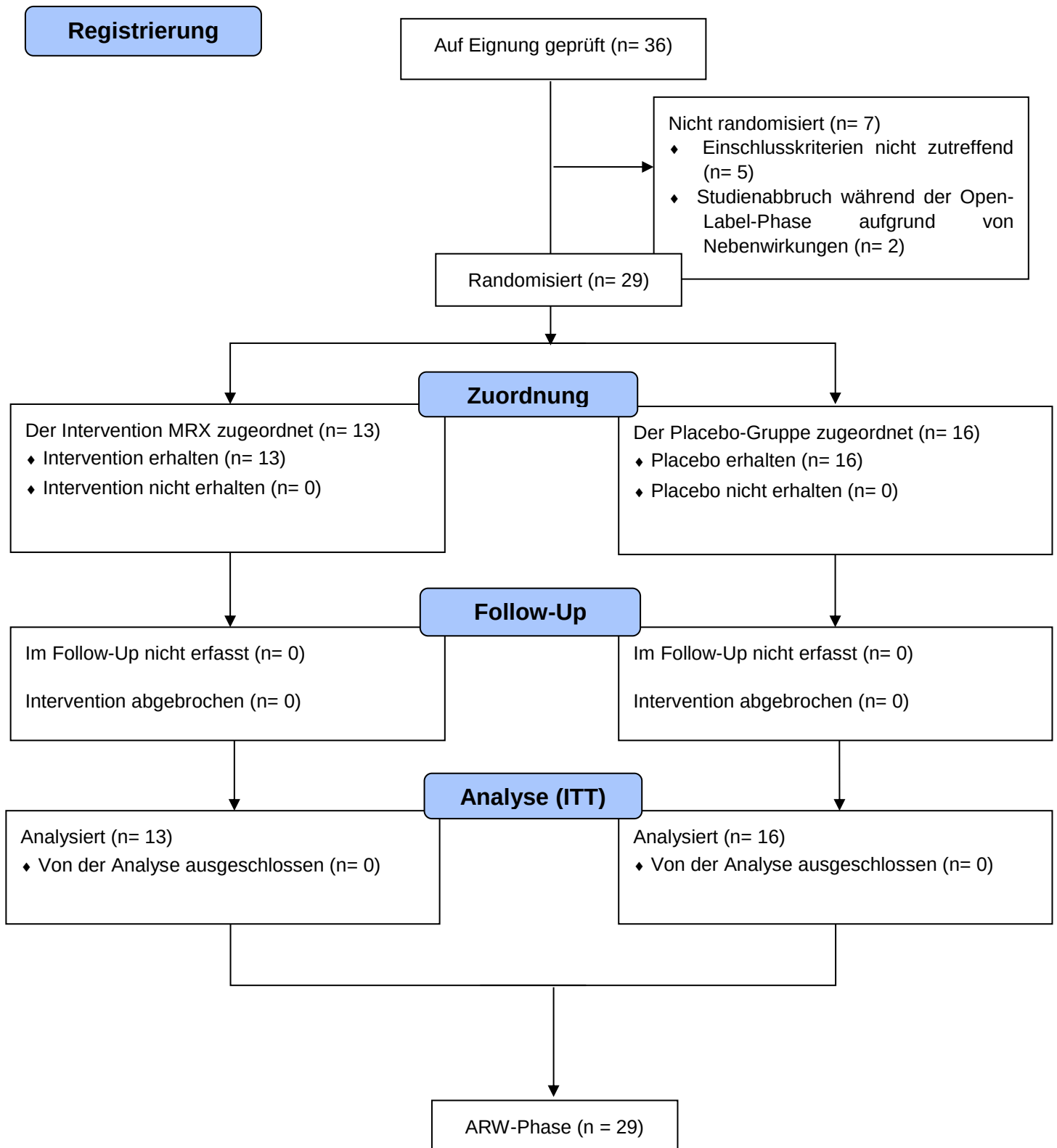
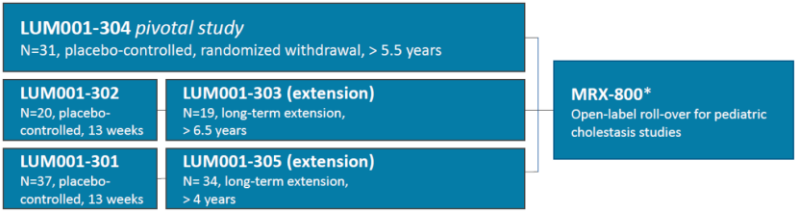


Tabelle 4-106 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GALA-MRX-ALGS

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Einleitung		
2	Erläutern Sie den wissenschaftlichen Hintergrund und die Rationale für die vorgestellte Studie.	Die klinische Forschungsdatenbank GALA ist eine internationale Datenbank mit kontinuierlicher Datensammlung klinischer, genetischer und Labor-Daten von Patienten mit ALGS. Diese klinische Datenbank des natürlichen Verlaufs enthält Outcome-Daten, wird kontinuierlich fortgeführt und umfasst aktuell über 1.400 Patienten aus 29 Ländern. Das klinische Programm für MRX bei ALGS umfasst 3 Placebo-kontrollierte Studien (LUM001-301, LUM00-302, pivotale Studie LUM001-304 [ICONIC]) und offene Langzeiterweiterungen mit mehr als 6 Jahren Follow-up. Insgesamt wurden 88 Patienten eingeschlossen, und 86 Patienten wurden im Rahmen des klinischen Programms mit MRX behandelt. Langzeit-Nachbeobachtungsdaten für klinische Ergebnisse wurde erfasst, einschließlich einer Datensammlung für die Patienten, die die Studienteilnahme abbrachen. Die Ereignisdaten ermöglichen einen Langzeitvergleich zwischen MRX-behandelten Patienten und einer externen Kontrollgruppe mit natürlichem Krankheitsverlauf, um zu bewerten, ob es einen Vorteil im ereignisfreien Überleben (EFS) mit MRX-Behandlung bei Patienten mit ALGS gibt. Ein zusammengesetztes EFS-Ereignismaß (definiert als die Zeit zum ersten klinischen Ereignis für chirurgische Gallenableitung [Surgical biliary diversion, SBD], Lebertransplantation (LT), Dekompensationsereignis [Varizenblutung oder Aszites mit Behandlungsbedarf], oder Tod) wurde genutzt, um MRX-behandelte Patienten mit ausgewählten Patienten der GALA Forschungsdatenbank zu vergleichen. Hierzu wurde ein Statistischer Analyseplan (SAP) präspezifiziert, der sowohl die Auswahl der GALA Kontrollgruppe einschloss, als auch Langzeitvergleiche für EFS zwischen Patienten mit ALGS, die mit MRX behandelt wurden, und der externen Kontrollgruppe für den natürlichen Krankheitsverlauf aus der klinischen Forschungsdatenbank GALA.
3	Geben Sie alle spezifischen Zielsetzungen einschließlich der (vorab festgelegten) Hypothesen an.	Die Zielsetzung bestand darin, den Langzeiteffekt einer MRX-Behandlung auf die klinischen Ergebnisse bei Patienten mit ALGS zu bewerten. Der Endpunkt bestand in einem Vergleich zwischen dem EFS der MRX-Kohorte und der GALA-Kontrollgruppe, welches definiert war als die Zeit bis zum ersten Auftreten eines der im folgenden genannten Ereignisse: • Lebertransplantation (LT) • Chirurgische Gallenableitung (SBD) • Leberdekompensation (Varizenblutung, behandlungsbedürftiger Aszites) • Tod Hypothese: Die Zeit bis zu einem klinischen Ereignis bei Patienten, die mit MRX behandelt werden, ist im Vergleich zur Kontrolle (natürlicher Verlauf) verzögert.
Methoden		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Beschreiben Sie die wichtigsten Elemente des Studiendesigns.	Für die GALA-Kontrollgruppe wurde ein schrittweises Auswahlverfahren von Patienten/Visitenbeginn aus der GALA-Datenbank für klinische Forschung angewandt, um sie mit den Hauptkriterien der klinischen MRX-Studien anzugleichen. Diese Kontrollen wurden nach einem detaillierten Algorithmus weiter selektiert, der schrittweise weitere Parameter wie den Beginn der Nachbeobachtung und die ausgewogene Bewertung der Ausgangsvariablen (Alter, Geschlecht, Bilirubin [direkt und konjugiert], GGT und ALT) einschloss. Es wurde eine Analyse des EFS durchgeführt, bei der die beiden Kohorten miteinander verglichen wurden. Darüber hinaus wurden mehrere Sensitivitätsanalysen und Anpassungen für Kovariaten durchgeführt.
5	Beschreiben Sie den Rahmen (Setting) und Ort der Studie und machen Sie relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung.	Die Patientenauswahl war auf Regionen beschränkt, in denen die MRX-Studien durchgeführt wurden: Nordamerika (USA und Kanada), Europa und Australien. Die Dauer der Nachbeobachtung betrug bis zu 7 Jahre.
6a	Kohortenstudie – Geben Sie die Einschlusskriterien, die Herkunft der Teilnehmer sowie die Methoden ihrer Auswahl an; beschreiben Sie die Methoden der Nachbeobachtung Fallkontrollstudie – Geben Sie die Einschlusskriterien und die Herkunft der Fälle und Kontrollen an sowie die Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden. Geben Sie eine Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen Querschnittsstudie – Geben Sie die Einschlusskriterien, die Herkunft der	Die Kohorte der MRX-behandelten Patienten mit ALGS bestand aus MRX-behandelten Patienten in den Studien LUM001-301/-302/-303/-304/-305. Zwei Patienten, die im Rahmen der LUM001-301/-302-Studien mit MRX behandelt wurden, entschieden sich nicht für die Langzeit-Nachbeobachtung. Diese wurden von der vorliegenden Langzeit-Ergebnisanalyse ausgeschlossen. Auswahl der GALA-Kohorte: Es wurde ein schrittweises Auswahlverfahren der Patienten/Visitenstartzeit zur Angleichung an die MRX-Kohorte angewendet: <u>1.: Identifikation der Patienten und Visiten innerhalb der GALA-Studie</u> • Einschlusskriterien ○ Alter bei Studienaufnahme: > 12 Monate und < 18 Jahre ○ Cholestase, definiert durch ein oder mehrere der folgenden Kriterien: ▪ Gesamtserumgallensäuren > 3 × obere Grenze des Normalwerts (ULN) ▪ Konjugiertes oder direktes Bilirubin > 1 mg/dL ▪ Gesamtbilirubin > 2 mg/dL ▪ GGT > 3 × ULN • Ausschlusskriterien: ○ ALT > 15 × ULN ○ Klinisches Ereignis, definiert als LT, SBD, Leberdekomensation, oder Tod vor der Aufnahme in die Studie ○ Diagnose des hepatozellulären Karzinoms basierend auf der Histopathologie nach Biopsie ○ Vor 1997 geboren

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Teilnehmer sowie die Methoden ihrer Auswahl an	○ Jedwede Teilnahme an einer MRX-Studie ○ Patienten mit nur einer einzelnen Visite, für die keine Nachbeobachtungsinformation vorliegt. <u>2. Auswahl des Nachbeobachtungs-Starts:</u> Ein Patient kann für die Studienteilnahme geeignet sein, wenn mehrere Visiten zu verschiedenen Zeitpunkten vorliegen. Die beste Visite zur Darstellung der Baseline (= der Beginn der Nachbeobachtung in Übereinstimmung mit den MRX-Studien) wird ausgewählt durch Maximum-Likelihood-Methoden: die maximale geschätzte Vorhersage innerhalb eines Patienten, basierend auf einer stratifizierten logistischen Regressionsanalyse aller in Frage kommenden Besuche im Vergleich zur MRX-Kohorte (ja/nein), einschließlich Kovariaten Alter und Gesamtbilirubin. <u>3. Bewertung der Ausgewogenheit:</u> Die Ausgewogenheit zwischen der MRX-Kohorte und der GALA-Kohorte zur Baseline wird bewertet. Zum Beispiel sollten die beiden Kohorten vergleichbare Verteilungen der folgenden Variablen besitzen: Alter, Geschlecht, Bilirubin (gesamt und direkt/konjugiert), GGT und ALT, bevor die Auswahl abgeschlossen ist und bevor Behandlungseffekte bezüglich der Ergebnisereignisse beschrieben werden. Wenn die beiden Kohorten nicht gut ausgewogen sind, wird die Analyse mit Anpassung für Störfaktoren wiederholt. <i>Inverse Probability of Treatment Weights</i> (IPTW)-Methoden werden in diesem Fall unter Verwendung der geschätzten Gewichte aus einer Propensity-Score-Methode angewendet.
6b	<i>Kohortenstudie</i> – Geben Sie für Studien, die Matching (Paarbildung) verwenden, die Matchingkriterien und die Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer an <i>Fallkontrollstudie</i> – Geben Sie für Studien, die Matching (Paarbildung) verwenden, die Matchingkriterien und die Anzahl der Kontrollen pro Fall an	Das Matching erfolgte in einem schrittweisen Selektionsprozess (siehe 6a). Mit MRX behandelte Patienten (MRX-Studien): N = 84 (In die Studien LUM001-304/-301/-302 wurden 88 Patienten eingeschlossen und 86 Patienten mit MRX behandelt, 84 Patienten erhielten MRX in den LTE-Studien LUM001-303/-304/-305) Kontrollkohorte (GALA): N = 469 (1438 Patienten wurden selektiert. Von den 490 in Frage kommenden Patienten wiesen nur 469 Patienten alle Kovariaten auf, die für die Durchführung der Maximum-Likelihood-Auswahl benötigt wurden)
7	Definieren Sie eindeutig alle Zielgrößen, Expositionen, Prädiktoren, mögliche Confounder und Effektmodifikatoren; geben Sie	<u>Zielgrößen:</u> Der Endpunkt der GALA-MRX-ALGS-Studie bestand in einem Vergleich zwischen dem EFS der MRX-Kohorte und der GALA-Kontrollgruppe, welches definiert war als die Zeit bis zum ersten Auftreten eines der im folgenden genannten Ereignisse: • LT • SBD

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	gegebenenfalls Diagnosekriterien an.	• Leberdekompensation (Varizenblutung, behandlungsbedürftiger Aszites) • Tod <u>Expositionen:</u> MRX-Kohorte: Insgesamt wurden im Rahmen von drei klinischen Studien (LUM001-304, LUM001-301, LUM001-302) und ihren drei Langzeitextensionen (LUM001-304 wurde verlängert, LUM001-305 war die Langzeitextension für LUM001-301, und LUM001-303 war die Langzeitextension für LUM001-302), sowie einer Rollover-Studie (MRX-800) 86 Teilnehmer mit ALGS mit MRX behandelt. Eine Gesamtzahl von 84 Patienten erhielt MRX in den Langzeitextensionsstudien LUM001-303, LUM001-304 und LUM001-305. Aus diesen abgeschlossenen Langzeitextensionsstudien erhalten 38 Teilnehmer zum 31. März 2021 weiterhin MRX im Rahmen der laufenden Rollover-Studie MRX-800, eine Langzeitextensionsstudie, die Teilnehmer der 3 Langzeitextensionsstudien in ALGS sowie eine Langzeitstudie im Bereich der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase einschließt. Diese Studien werden im Folgenden als MRX-Studien bezeichnet.  GALA-Kohorte (natürlicher Verlauf): Ein Patient mit mehreren Visitenzeitpunkten konnte für die Teilnahme an der GALA-MRX-ALGS-Studie geeignet sein. Die beste Visite zur Darstellung der Basislinie vergleichbar mit dem Start der Nachbeobachtungszeit der MRX-ALGS-Studien wurde durch Maximum-Likelihood-Methoden ausgewählt: Die maximale geschätzte Vorhersage für einen Patienten, basierend auf stratifizierter logistischer Regressionsanalyse aller in Frage kommender Visiten im Vergleich zur MRX-Kohorte (ja/nein), einschließlich der Kovariaten Alter bei Einschluss und Gesamtbilirubin.
8*	Geben Sie für jede in der Studie wichtige Variable die Datenquellen an und erläutern Sie die verwendeten Bewertungs- bzw. Messmethoden. Beschreiben Sie die Vergleichbarkeit der Messmethoden, wenn	Die in der Studie betrachteten klinischen Ereignisse waren SBD, LT, Dekompensationsereignis (Varizenblutung oder behandlungsbedürftige Aszites) oder Tod. Die primäre Analyse für den Vergleich der MRX-Kohorte mit der GALA-Kontrollgruppe war EFS (berechnet als Anzahl der Tage vom Studienbeginn bis zum Auftreten des ersten klinischen Ereignisses, welches vom EFS umfasst wird). Patienten/Teilnehmer, die den EFS-Endpunkt nicht erreichten, wurden am Datum des letzten Kontakts zensiert. In einer separaten Analyse wurde das lebertransplantationsfreie Überleben betrachtet, wobei nur Ereignisse wie LT oder Tod berücksichtigt wurden. Für lebertransplantationsfreies Überleben wurden alle Ereignisse einer LT

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	es mehr als eine Gruppe gibt.	und des Todes in den beiden Gruppen berücksichtigt, einschließlich der Fälle, in denen zuvor ein SBD oder hepatische Dekompensation auftrat; das Ereignis musste nicht das erste klinische Ereignis sein. Die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses wurde definiert als die Zeit von der Baseline bis zum ersten Ereignis oder bis zur Zensierung oder bis zum Ende der Nachbeobachtung. Vor der Initiierung der Patientenselektion oder -Analyse wurde ein prospektiver, präspezifizierter SAP generiert. Der Analyseplan definierte detaillierte Anweisungen für den Selektionsprozess, um adäquat Verzerrungen zu kontrollieren. Für die Selektion der GALA-Kontrollgruppe wurde die logistische Regressionsanalyse angewendet, einschließlich der folgenden Variablen zum Zeitpunkt der Visite: Alter, Geschlecht, Bilirubin, ALT und GGT. Das Alter (in Jahren) wurde berechnet als der ganzzahlige Teil der Anzahl der Monate vom Jahr und Monat des Geburtsdatums bis zum Jahr und Monat des Beginns der Nachbeobachtung geteilt durch 12. Bilirubin, ALT und GGT wurden als Laborparameter bestimmt.
9	Beschreiben Sie, was unternommen wurde, um möglichen Ursachen von Bias zu begegnen.	Das Gleichgewicht zwischen der MRX-Kohorte und der GALA-Kontrollgruppe wurde beschrieben und getestet. Die Auswirkungen einer möglichen Selektionsverzerrung (d. h. Heterogenität zwischen den Kohorten) auf die Schätzungen der Behandlungsunterschiede wurden durch einen gemeinsamen Satz von Kohorten-Zulassungskriterien sowie durch Anpassungen von potenziell unausgewogenen Kovariaten in der Cox-Regressionsanalyse minimiert.
10	Erklären Sie, wie die Studiengröße ermittelt wurde.	Es wurden keine formalen Berechnungen zur Studiengröße durchgeführt. Alle verfügbaren Patienten, die die Selektionskriterien erfüllen, werden analysiert. Die MRX-Kohorte besteht aus 84 Patienten, die im Rahmen der Phase 2-Studien LUM001-303/-304/-305 offen mit MRX behandelt wurden, mit einer maximalen Nachbeobachtungszeit von mehr als 7 Jahren. Das GALA-Studie ist eine fortlaufende klinische Datenbank. Zum August 2020 wurden 1.154 Patienten analysiert. Es wird antizipiert, dass diese Patientenanzahl für die Selektion in der vorliegenden vergleichenden Analyse herangezogen wird. Die finale Anzahl der Patienten, die aus der GALA-Datenbank ausgewählt werden, ist im Voraus zur Analyse nicht bekannt, wird aber zu mindestens 25 % der registrierten Patienten antizipiert.
11	Erklären Sie, wie in den Auswertungen mit quantitativen Variablen umgegangen wurde. Wenn nötig, beschreiben Sie, wie Kategorien (Gruppierungen)	Sofern nicht anders angegeben, werden kontinuierliche Daten nach Kohorte auf der Grundlage von Anzahl, Mittelwert, Median, Standardabweichung (SD), erstes Quartil (Q1), drittes Quartil (Q3), Minimalwert und Höchstwert zusammengefasst. Wenn die Daten rechtsschief sind, wie im Fall von lognormalen Daten, werden auch der geometrische Mittelwert und die geometrische SD dargestellt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	gebildet wurden und warum.	
12a	Beschreiben Sie alle statistischen Methoden, einschließlich der Methoden, die für die Kontrolle von Confounding verwendet wurden.	Die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde in jeder der Studienpopulationen (MRX-Kohorte und GALA-Kontrollgruppe) durchgeführt. Zur Zusammenfassung und Analyse des EFS wurden Techniken der Überlebensanalyse angewendet. EFS wurde als Anzahl der Tage von Baseline bis zum Auftreten des ersten klinischen Ereignisses berechnet. Teilnehmer, die den EFS-Endpunkt nicht erreichten, wurden am Tag des letzten Kontakts zensiert. Der Zeitpunkt eines klinischen Ereignisses (SBD, LT, Dekompensationsereignis [Varizenblutung oder therapiebedürftiger Aszites], oder Tod) wurde zwischen der MRX-Kohorte und der GALA Kontrollgruppe verglichen. Die Null- und Alternativhypothesen lauteten: - H_0: EFS für die MRX-Kohorte = EFS für die GALA-Kontrollgruppe - H_1: EFS für die MRX-Kohorte $\neq$ EFS für die GALA-Kontrollgruppe Die Darstellung der Zeit bis zum ersten Auftreten von Ereignissen erfolgte mit Kaplan-Meier-Überlebenskurven. Darüber hinaus wurde die HR-Schätzung des Behandlungsvergleichs mit 95%-KI mit einer proportionalen Cox-Hazard-Regressionsanalyse berechnet, die Alter, Geschlecht, Bilirubin zu Baseline, ALT zu Baseline und die Behandlung als Faktoren einschloss. Die Angemessenheit des Proportional-Hazard-Modells wurde bewertet. Um die Nützlichkeit der Schätzung des Behandlungsunterschieds aus dem Cox-Proportional-Hazards-Modell zu beurteilen, wurde die Gültigkeit der Proportional-Hazard-Annahme visuell bewertet, indem $\log(-\log[\text{Überleben}])$ gegen $\log(\text{Zeit})$ nach Behandlung aufgetragen wurde. Die Schönfeld-Residuen, einschließlich einer LOESS-Kurve, wurden aufgetragen, um Verletzungen der Proportional-Hazard-Annahme grafisch zu untersuchen. Die Schönfeld-Residuen wurden in SAS mit der PHREG-Prozedur über die OUTPUT-Anweisung (keyword=RESSCH) berechnet. Bei proportionaler Gefährdung sollte die LOESS-Kurve parallel zur x-Achse verlaufen. Wenn sie große Abweichungen von der proportionalen Gefährdung zeigen, dann wurde das Überleben auch anhand der RMST-Differenzen analysiert. Die RMST-Methode ist unabhängig von der Proportional-Hazards-Annahme anwendbar und kann zumindest als Sensitivitätsanalyse verwendet werden, um die Robustheit der Ergebnisse der primären Analyseergebnisse zu untersuchen. Insbesondere in Bezug auf den Cutoff-Punkt (τ) zur Bewertung der RMST ist zu beachten, dass der Cutoff-Punkt das Minimum der größten beobachteten Zeit für beide Behandlungsarme nicht überschreiten sollte, damit die RMST beider Behandlungsarme, die bewertet werden, angemessen geschätzt werden kann und ein Vergleich zwischen den Behandlungen möglich ist; τ sollte klinisch sinnvoll sein und näher am Ende der Nachbeobachtungszeit der Studie liegen, damit die Mehrzahl der Überlebensergebnisse durch das Zeitintervall abgedeckt werden kann. Die RMST bis zum Zeitpunkt τ kann dann als die erwartete Überlebenszeit interpretiert werden, die auf die gemeinsame Nachbeobachtungszeit τ aller Patienten beschränkt ist. Die Auswahl von τ sollte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		sicherstellen, dass die RMST-Auswertung nicht über den maximalen Zeitpunkt hinausgeht, an dem die Auswertung durchgeführt werden kann, während gleichzeitig ein großer Zeitraum berücksichtigt wird, von dem erwartet wird, dass er eine aussagekräftige Bewertung des Behandlungseffekts ermöglicht. Um eine willkürliche Auswahl des gemeinsamen Cutoffs τ für beide Behandlungsarme zu vermeiden, wurden die folgenden Analysen durchgeführt: 1. τ_1 = Minimum aus (größte beobachtete Überlebenszeit für MRX, größte beobachtete Überlebenszeit für die GALA-Kontrollgruppe) 2. τ_2 = Minimum aus (größte Überlebensereigniszeit für MRX, größte Überlebensereigniszeit für die GALA-Kontrollgruppe) Unter Überleben wurde ein klinisches Ereignis verstanden. Der Behandlungseffekt zwischen den 2 Kohorten wurde anhand des Unterschieds in der RMST bewertet. Die zugehörigen 95%-KI für die Differenz der Mittelwerte und der 1-seitige p-Wert wurden generiert. RMST als Funktion von τ und der zugehörige Behandlungseffekt zwischen den 2 Kohorten wurde gegen die Zeit τ aufgetragen. Im Falle eines Ungleichgewichts der potenziellen Störfaktoren zwischen den Kohorten wurde eine gewichtete Cox-Analyse mit IPTW durchgeführt und der HR-Schätzwert des Behandlungsvergleichs mit 95%-KI angegeben. Für die Selektion der GALA-Kontrollgruppe wurde die logistische Regressionsanalyse angewendet, einschließlich folgender Variablen zur Visite: Alter, Geschlecht, Bilirubin, ALT und GGT. Alle Daten bis zum Zeitpunkt der Studienkomplettierung/dem Rückzug aus der Studie wurden in der Analyse berücksichtigt, unabhängig von der Dauer der Behandlung. Die primäre Methode für die Analyse der Time-to-event-Endpunkte sollten zensierte Daten nach der letzten Nachuntersuchung eines Teilnehmers sein. Das Gleichgewicht zwischen der MRX-Kohorte und der GALA-Kontrollgruppe wurde beschrieben und getestet. Der Einfluss potentieller Selektionsverzerrungen (z. B. Heterogenität zwischen den Kohorten) auf Schätzungen der Behandlungsunterschiede wurde durch einen gemeinsamen Satz von Eignungskriterien und Anpassungen potentiell unausgewogener Kovariaten in einer Cox-Regressionsanalyse minimiert.
12b	Beschreiben Sie Verfahren, mit denen Subgruppen und Interaktionen untersucht wurden.	Die folgenden Subgruppenanalysen werden durchgeführt: 1. Subgruppenanalyse nach Region: Nordamerika und Europa. Rationale: Während die Demographie der Teilnehmer über die beiden Regionen der Erwartung nach ähnlich ist, könnten feine Unterschiede im Behandlungsstandard vorhanden sein. Eine solche Analyse kann dabei helfen, diesen potentiellen Störeffekt zu erforschen. Interpretation: Die Begrenzung auf Regionen wird die Probengröße und entsprechend die statistische Power der Analysen verringern. Ein nicht-signifikantes Ergebnis könnte beobachtet werden. Dieses würde als unterstützende Beweiskraft angesehen werden, wenn die Richtung konsistent mit der primären Analyse ist.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		2. Eine Subgruppenanalyse wird nach Studienzentren durchgeführt, die sowohl an den MRX-Studien als auch an der GALA-Studie teilnehmen. Rationale: Indem in beiden Analysen die gleichen Studienzentren untersucht werden, kann der Behandlungsstandard kontrolliert werden. Dies ist die Analyse, die einer prospektiven klinischen Studie am nächsten kommt. Interpretation: Indem die Analysen auf Studienzentren begrenzt werden, die sowohl an den MRX-Studien als auch an der GALA-Studie teilnehmen, wird die Probengröße signifikant reduziert, und damit auch die statistische Power. Ein nicht-signifikantes Ergebnis kann beobachtet werden und würde dennoch als unterstützende Beweiskraft angesehen werden, wenn die Effektrichtung mit der primären Analyse konsistent ist.
12c	Erklären Sie, wie mit fehlenden Daten umgegangen wurde.	Teilnehmer mit fehlenden Kohorten-Einschlusskriterien wurde nicht in eine Kohorte aufgenommen. Teilnehmer mit fehlenden Ergebnisdaten wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes zensiert.
12d	<i>Kohortenstudie</i> – Erklären Sie gegebenenfalls wie mit dem Problem des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie („loss to follow-up“) umgegangen wurde <i>Fallkontrollstudie</i> – Beschreiben Sie gegebenenfalls wie das Matching (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung berücksichtigt wurde <i>Querschnittsstudie</i> – Beschreiben Sie gegebenenfalls die Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (Sampling strategy) berücksichtigen	Alle Daten bis zum Zeitpunkt der Studienkomplettierung/dem Rückzug aus der Studie wurden in der Analyse berücksichtigt, unabhängig von der Dauer der Behandlung. Die primäre Methode für die Analyse der Time-to-event-Endpunkte sollten zensierte Daten nach der letzten Nachuntersuchung eines Teilnehmers sein.
12e	Beschreiben Sie vorgenommene Sensitivitätsanalysen.	Die folgenden Sensitivitätsanalysen der Primäranalyse werden durchgeführt: 1. Die Primäranalyse wird einschließlich der Patienten, die ein Ereignis der HCC-Diagnose durch Biopsie-nachgewiesene Histopathologie haben, wiederholt. Rationale: HCC-Raten sind bei Patienten mit ALGF erhöht.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Interpretation: Der Einschluss von HCC-Ereignissen wird die Ereignisrate in der GALA-Kohorte vermutlich um eine moderate Anzahl erhöhen. Das Ergebnis dieser Analyse wird als unterstützende Beweiskraft angesehen werden, wenn die Richtung konsistent mit der primären Analyse ist. 2. Die primäre Analyse wird bezüglich der Baseline-Selektion für GALA wiederholt, unter Verwendung der ersten geeigneten Visite. Rationale: Die Ergebnisse könnten durch die ausgewählte Visite beeinflusst sein. Die Verwendung der ersten geeigneten Visite wird die Zeit bis zum Ereignis für die Patienten in GALA erweitern. Interpretation: Ein nicht-signifikantes Ergebnis könnte beobachtet werden, würde aber als unterstützende Beweiskraft angesehen werden, wenn die Richtung konsistent mit der primären Analyse ist. 3. Definition der Baseline für die MRX- und GALA-Kohorten: Verwendung des Geburtsdatums anstatt der ausgewählten Visite/Behandlungsstart. Rationale: Die Verwendung des Alters in der Zeit-bis-zum-Ereignis-Analyse vermeidet den Prozess der Auswahl einer bestimmten Visite als Basislinie. Interpretation: Dies beruht auf der Annahme, dass die Geschwindigkeit der Krankheitsprogression mit dem Alter zusammenhängt. Mit dieser Analyse soll untersucht werden, ob die EFS-Rate durch die Auswahl der Baseline-Visite bzw. ob sie durch das Alter bei Studieneintritt zwischen den beiden Gruppen bestimmt wird. Das Ergebnis dieser Analysen wird als unterstützende Beweiskraft angesehen, wenn die Richtung konsistent ist mit der primären Analyse.
Ergebnisse		
13a*	Geben Sie die Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase an, z. B. die Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden.	In die Analyse wurden 84 MRX-behandelte Patienten aufgenommen. Für die GALA-Kontrollgruppe wurden 1.438 Patienten (entsprechend 12.535 Visiten) auf Eignung geprüft. Dabei wurden folgende Visiten- und Teilnehmeranzahlen ausgeschlossen: <u>Anzahl ausgeschlossener Visiten = 5581 in n = 913 Teilnehmern</u> Alter < 1 Jahr: Anzahl der Visiten = 2.915 Alter > 18 Jahre: Anzahl der Visiten = 14 Visite nach oder zu einem Ereignis: Anzahl der Visiten = 1.641 ALT > 15 × ULN: Anzahl der Visiten = 122 Laborwerte nicht geeignet: Anzahl der Visiten = 368 Laborwerte fehlend: Anzahl der Visiten = 521 <u>Ausgeschlossene Regionen:</u> Asien, Südamerika, Afrika Anzahl der Patienten = 442, Anzahl der Visiten = 2.307 Ausgeschlossen, wenn das Geburtsjahr < 1997: Anzahl Teilnehmer = 61, Anzahl Visiten = 469

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Ausgeschlossen, wenn Teilnehmer einer klinischen Studie:</u> Anzahl der Teilnehmer = 22, Anzahl der Visiten = 272 Geeignet für den GALA-Kontrollarm waren 490 Teilnehmer mit einer Anzahl von 3.906 Visiten Für die primäre Analyse ausgewählt wurden 469 Teilnehmer, da nur diese alle Kovariaten besaßen, um die Maximum-Likelihood-Selektion durchzuführen. Von diesen ausgewählten Teilnehmern verfügten 383 Patienten über eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 3 Monaten, 308 Teilnehmer erreichten eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 6 Monaten und 205 Teilnehmer erreichten eine Nachbeobachtungszeit von mehr als 12 Monaten.
13b*	Geben Sie die Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase an.	s. Frage 13 a
13c*	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle).	nicht zutreffend
a: nach STROBE. * Geben Sie diese Informationen jeweils gesondert für Fälle und Kontrollen in Fallkontrollstudien an, und gegebenenfalls für exponierte und nicht-exponierte Gruppen in Kohorten- und Querschnittsstudien. ALGS: Alagille-Syndrom; ALT: Aminotransferase; BL: Baseline-Variable; EFS: Ereignisfreies Überleben; GALA: Global Alagille Alliance; GGT: Gamma-Glutamyltransferase; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; HR: Hazard-Ratio; IPTW: <i>Inverse Probability of Treatment Weights</i>; LT: Lebertransplantation; MRX: Maralixibat-Chlorid; Q1: erstes Quartil; Q3: drittes Quartil; RWE: Real-World-Evidence; SAP: Statistischer Analyseplan; sBA: Serumgallensäure; SBD: chirurgische Gallenableitung; SD: Standardabweichung; TB: Gesamtbilirubin; ULN: obere Grenze des Normalwerts		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Nicht zutreffend

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-107 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ICONIC

Studie: _____ **ICONIC** _____**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Interims-CSR [42]	A
Finaler CSR [11]	B
Studienregister-/Studienergebnisdatenbank-Eintrag: ClinicalTrials.gov NCT02160782 [40] Eudra-CT: 2013-005373-43 [41] WHO-ICTRP [39]	C
Publikationen: Gonzales et al. 2021 [38] Kamath et al. 2022 [37]	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie ICONIC ist eine offene Langzeitstudie mit einem doppelblinden randomisierten Placebo-kontrollierten Absetzungszeitraum.

A, B, C, D

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung für die randomisierten Absetzungsphase erfolgte nach einem permutierten Block Algorithmus, der nach vordefinierten Ansprechkriterien stratifiziert war (≥ 50 %ige sBA-Reduktion zu Woche 12 oder Woche 18 gegenüber Baseline), und mit ganzen Blöcken (Größe 4), die nach Studienzentrum zugewiesen wurden, mit der SAS-Software (Version 9.4) durch einen unverblindeten Statistiker, der nicht an der Durchführung der Studie oder der Analyse der Daten beteiligt war.

D

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung für die randomisierten Absetzungsphase erfolgte verdeckt. Der Randomisierungscode wurde jedem Patienten in der Reihenfolge des Einschlusses zugewiesen und die Patienten erhielten die Prüfpräparate, die mit demselben Code gekennzeichnet waren.

D

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten waren gegenüber ihrer Behandlung während der randomisierten Absetzungsphase verblindet. Maralixibat und Placebo waren vom Erscheinungsbild identisch.

In der Open-Label-Phase (Woche 11 – 18), der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis 48) und während der Langzeiterweiterung (Woche > 48) wurden alle Patienten mit Maralixibat behandelt.

Patienten, die während der randomisierten Absetzungsphase zur Behandlung mit Maralixibat randomisiert waren, erhielten nach Woche 22 eine simulierte Dosisescalation, um die Verblindung bezüglich der randomisierten Absetzungsphase aufrechtzuerhalten.

A, D

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle behandelnden Personen waren gegenüber der Behandlung während der randomisierten Absetzungsphase verblindet. Maralixibat und Placebo waren vom Erscheinungsbild identisch.

In der Open-Label-Phase (Woche 11 – 18), der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis 48) und während der Langzeiterweiterung (Woche > 48) wurden alle Patienten mit Maralixibat behandelt.

Patienten, die während der randomisierten Absetzungsphase zur Behandlung mit Maralixibat randomisiert waren, erhielten nach Woche 22 eine simulierte Dosisescalation, um die Verblindung bezüglich der randomisierten Absetzungsphase aufrechtzuerhalten.

A, D

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan (SAP) vor. Die ergebnisunabhängige Berichterstattung ist damit gewährleistet.

A, B

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ICONIC weist mit der 4-wöchigen randomisierten Absetzungsphase eine randomisierte Placebo-kontrollierte Phase auf. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die verdeckte Gruppenzuteilung waren gewährleistet. Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen waren gegenüber der Behandlung während der randomisierten Absetzungsphase verblindet. Nachdem alle Patienten die Studie bis Woche 48 vollständig absolviert oder abgebrochen hatten, wurde die Studie für die Interimsanalyse entblindet. In der Open-Label-Phase (Woche 11 – 18), der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis 48) und während der Langzeiterweiterung (Woche > 48) erhielten alle Patienten Maralixibat als offene Behandlung und es gab keinen Kontrollarm. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

A, B, C, D

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:Endpunkt: Gesamtüberleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren während der randomisierten Absetzungsphase verblindet. In der Open-Label-Phase, der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis 48) und während der Langzeiterweiterung (Woche > 48) wurden alle Patienten offen mit Maralixibat behandelt und es gab keinen Kontrollarm.

A, C, D**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse wurden für jede Studienphase alle Patienten der Sicherheitspopulation eingeschlossen, das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. Ereignisse, die unter einer Dosis über 400 µg/kg/Tag auftraten, wurden nicht gewertet.

A**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor.

A, B**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Gesamtüberleben kann eindeutig und unabhängig von subjektiven Einschätzungen erhoben werden. Daher ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse zum Gesamtüberleben geeignet, um die Ergebnisse im Kontext anderer Therapieoptionen einzuordnen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:** _____ **Morbidität: Ereignisfreies Überleben** _____**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren während der randomisierten Absetzungsphase verblindet. In der Open-Label-Phase, der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis 48) und während der Langzeiterweiterung (Woche > 48) wurden alle Patienten offen mit Maralixibat behandelt und es gab keinen Kontrollarm.

A, C, D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Hauptanalysen wurden alle verfügbaren Patienten eingeschlossen, das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt ist post-hoc definiert, aber von der unabhängigen Studiengruppe der GALA-Studie definiert und analysiert worden. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die für den Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“ betrachteten Operationalisierungen „Ereignisfreies Überleben“ (= Zeit bis zum ersten Auftreten eines der Ereignisse Lebertransplantation, Chirurgische Gallenableitung, Leberdekomensation oder Tod) und „Lebertransplantationsfreies Überleben“ können eindeutig und unabhängig von subjektiven Einschätzungen erhoben werden. Daher ist die Aussage-sicherheit der Ergebnisse zum Ereignisfreien Überleben geeignet, um die Ergebnisse im Kontext anderer Therapieoptionen einzuordnen. Da dieser Endpunkt nur im Rahmen des historischen Vergleichs auf Basis eines Studienarms bewertet wird, ist eine Einstufung des Verzerrungspotenzials nicht möglich.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:** Morbidität: Pruritus**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren während der randomisierten Absetzungsphase verblindet. In der Open-Label-Phase, der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis 48) und während der Langzeit-erweiterung (Woche > 48) wurden alle Patienten offen mit Maralixibat behandelt und es gab keinen Kontrollarm.

A, C, D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Hauptanalyse wurden für die Schlüsselzeitpunkte der jeweiligen Studienphase (Woche 18, 22, 48 und 100) alle Patienten der jeweiligen ITT-Population eingeschlossen und fehlende Daten mit der präspezifizierten LOCF-Methode imputiert, das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt.

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor.

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ICONIC weist mit der 4-wöchigen randomisierten Absetzungsphase eine randomisierte Placebo-kontrollierte Phase auf, bei der die Endpunkterheber gegenüber der Behandlung verblindet waren. In der Open-Label-Phase, der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis 48) und während der Langzeit-erweiterung (Woche > 48) erfolgte keine Verblindung und es gab keinen Kontrollarm. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____ Morbidität: Xanthom _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren während der randomisierten Absetzungsphase verblindet. In der Open-Label-Phase, der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis 48) und während der Langzeit-erweiterung (Woche > 48) wurden alle Patienten offen mit Maralixibat behandelt und es gab keinen Kontrollarm.

A, C, D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse wurden für die Schlüsselzeitpunkte der jeweiligen Studienphase (Woche 18, 48 und 100) alle Patienten der jeweiligen ITT-Population eingeschlossen und fehlende Daten mit der präspezifizierten LOCF-Methode imputiert, das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt.

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor.

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ICONIC weist mit der 4-wöchigen randomisierten Absetzungsphase eine randomisierte Placebo-kontrollierte Phase auf, bei der die Endpunkterheber gegenüber der Behandlung verblindet waren. In der Open-Label-Phase, der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis 48) und während der Langzeit-erweiterung (Woche > 48) erfolgte keine Verblindung und es gab keinen Kontrollarm. Das ITT-

Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:** _____ **Morbidität: Körperliche Entwicklung** _____**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren während der randomisierten Absetzungsphase verblindet. In der Open-Label-Phase, der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis 48) und während der Langzeiterweiterung (Woche > 48) wurden alle Patienten offen mit Maralixibat behandelt und es gab keinen Kontrollarm.

A, C, D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analysen wurden für die Schlüsselzeitpunkte der jeweiligen Studienphase (Woche 18, 48 und 100) alle Patienten der jeweiligen ITT-Population eingeschlossen und fehlende Daten mit der präspezifizierten LOCF-Methode imputiert, das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt.

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor.

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A Die Studie ICONIC weist mit der 4-wöchigen randomisierten Absetzungsphase eine randomisierte Placebo-kontrollierte Phase auf, bei der die Endpunkterheber gegenüber der Behandlung verblindet waren. In der Open-Label-Phase, der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis 48) und während der Langzeit-erweiterung (Woche > 48) erfolgte keine Verblindung und es gab keinen Kontrollarm. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____ **Morbidität: Eindruck der Änderung** _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren während der randomisierten Absetzungsphase verblindet. In der Open-Label-Phase, der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis 48) und während der Langzeit-erweiterung (Woche > 48) wurden alle Patienten offen mit Maralixibat behandelt und es gab keinen Kontrollarm.

A, C, D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analysen wurden für die Schlüsselzeitpunkte der jeweiligen Studienphase (Woche 18, 22, 48 und 100) alle Patienten der jeweiligen ITT-Population eingeschlossen und fehlende Daten mit der präspezifizierten LOCF-Methode imputiert, das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt.

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor.

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ICONIC weist mit der 4-wöchigen randomisierten Absetzungsphase eine randomisierte Placebo-kontrollierte Phase auf, bei der die Endpunkterheber gegenüber der Behandlung verblindet waren. In der Open-Label-Phase, der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis 48) und während der Langzeit-erweiterung (Woche > 48) erfolgte keine Verblindung und es gab keinen Kontrollarm. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____ Gesundheitsbezogene Lebensqualität _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren während der randomisierten Absetzungsphase verblindet. In der Open-Label-Phase, der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis 48) und während der Langzeit-erweiterung (Woche > 48) wurden alle Patienten offen mit Maralixibat behandelt und es gab keinen Kontrollarm.

A, C, D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analysen wurden für die Schlüsselzeitpunkte der jeweiligen Studienphase (Woche 18, 22, 48 und 100) alle Patienten der jeweiligen ITT-Population eingeschlossen und fehlende Daten mit der präspezifizierten LOCF-Methode imputiert, das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt.

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor.

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ICONIC weist mit der 4-wöchigen randomisierten Absetzungsphase eine randomisierte Placebo-kontrollierte Phase auf, bei der die Endpunkterheber gegenüber der Behandlung verblindet waren. In der Open-Label-Phase, der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis 48) und während der Langzeit-erweiterung (Woche > 48) erfolgte keine Verblindung und es gab keinen Kontrollarm. In die Analysen des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wurden für die Schlüsselzeitpunkte der jeweiligen Studienphase (Woche 18, 22, 48 und 100) alle Patienten der jeweiligen ITT-Population eingeschlossen und fehlende Werte mit der präspezifizierten LOCF-Methode imputiert, das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____ Unerwünschte Ereignisse _____

1. Verblindung der Endpunkterheber☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren während der randomisierten Absetzungsphase verblindet. In der Open-Label-Phase, der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis 48) und während der Langzeiterweiterung (Woche > 48) wurden alle Patienten offen mit Maralixibat behandelt und es gab keinen Kontrollarm.

A, C, D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse wurden für jede Studienphase alle Patienten der Sicherheitspopulation eingeschlossen, das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. Ereignisse, die unter einer Dosis über 400 µg/kg/Tag auftraten, wurden nicht gewertet.

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor.

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ICONIC weist mit der 4-wöchigen randomisierten Absetzungsphase eine randomisierte Placebo-kontrollierte Phase auf, bei der die Endpunkterheber gegenüber der Behandlung verblindet waren. In der Open-Label-Phase, der Nach-Randomisierungs-Phase (Woche > 22 bis 48) und während der Langzeit-erweiterung (Woche > 48) erfolgte keine Verblindung und es gab keinen Kontrollarm. In die Analysen des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse“ erfolgten auf Grundlage Sicherheits-Population eingeschlossen. Patienten, die die Studie während der Open-Label Phase beendeten, sind in den Analysen der nachfolgenden Phasen nicht enthalten. Ereignisse, die unter einer Dosis über 400 µg/kg/Tag auftraten, wurden nicht gewertet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-108 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GALA-MRX-ALGS

Studie: _____ GALA _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Integrierter klinischer und statistischer Bericht: Mirum Pharmaceuticals, Inc. 2021 [44]	A
Publikation: Vandriel et al 2022 [5]	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☒ nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die klinische Forschungsdatenbank GALA ist eine internationale Datenbank mit kontinuierlicher Datensammlung klinischer, genetischer und Labor-Daten von Patienten mit ALGS. Diese klinische Datenbank des natürlichen Verlaufs enthält Outcome-Daten, wird kontinuierlich fortgeführt und umfasst aktuell über 1.400 Patienten aus 29 Ländern.

Quelle: A, B

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten mit einem Geburtsdatum vor 1997 wurden aus der analysierten Kohorte ausgeschlossen (basierend auf dem frühesten Geburtsdatum aus den MRX-Studien).

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die GALA-Kontrollgruppe wurde ein schrittweises Auswahlverfahren von Patienten/Visitenbeginn aus der GALA-Datenbank für klinische Forschung angewandt, um sie mit den Hauptkriterien der klinischen MRX-Studien anzugleichen. Diese Kontrollen wurden nach einem detaillierten Algorithmus weiter selektiert, der schrittweise weitere Parameter wie den Beginn der Nachbeobachtung und die ausgewogene Bewertung der Ausgangsvariablen (Alter, Geschlecht, Bilirubin [direkt und konjugiert], GGT und ALT) einschloss. Es wurde eine Analyse des EFS durchgeführt, bei der die beiden Kohorten miteinander verglichen wurden. Darüber hinaus wurden mehrere Sensitivitätsanalysen und Anpassungen für Kovariaten durchgeführt.

Die Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. die adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren war somit gewährleistet.

Quelle: A, B

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren nicht verblindet.

Quelle: A, B

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnden Personen waren nicht verblindet.

Quelle: A, B

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lag ein präspezifizierter statistischer Analyseplan (SAP) vor. Die ergebnisunabhängige Berichterstattung ist damit gewährleistet.

Quelle: A

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.

Quelle: A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Da die GALA-Studie keine RCT ist, kann entsprechend den Dossievorgaben keine abschließende Bewertung des Verzerrungspotentials vorgenommen werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Morbidität: Ereignisfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

Quelle: A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die GALA-Kohorte bestand aus Patienten mit einer natürlichen Verlaufskontrolle bzw. Best Supportive Care-Behandlung. Hier ist das ITT-Prinzip nicht anwendbar.

Quelle: A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lag ein präspezifizierter statistischer Analyseplan (SAP) vor.

Quelle: A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf weitere Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.

Quelle: A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Da die GALA-Studie keine RCT ist, kann entsprechend den Dossievorgaben keine abschließende Bewertung des Verzerrungspotentials vorgenommen werden.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.

- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- ☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
