

Amendment



**zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Maralixibat

Dossierbewertung vom 17. April 2023

Datum des Amendments: 12. Juni 2023

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Hintergrund	5
2 Fragestellung	5
3 Liste der verwendeten Quellen	5
4 Ergebnisse	6
4.1 Morbidität	6
4.2 Sicherheit	9
5 Zusammenfassung	13
Referenzen	14

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Anteil der Tage bzw. Personen mit einem Wert ≤ 1 Punkt im ItchRO in der Erhebung am Morgen; Studie ICONIC, RW-Phase (Woche 19 bis Woche 22)	6
Tabelle 2:	Eindruck der Veränderung der Juckreiz-assoziierten Symptome im Vergleich zu Baseline, Responderanalyse; Studie ICONIC	8
Tabelle 3:	Veränderung des sBA-Werts in der RW-Phase; Studie ICONIC, ITT-Population	8
Tabelle 4:	sBA-Wert; Studie ICONIC, ITT-Population.....	9
Tabelle 5:	Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der Behandlungsphase; Studie ICONIC	9
Tabelle 6:	UE mit Inzidenz ≥ 10 % nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Terms; Studie ICONIC	10
Tabelle 7:	Schwere UE (Grad 3 oder höher), die bei ≥ 5 % der Personen aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie ICONIC.....	11
Tabelle 8:	SUE, die bei ≥ 5 % der Personen aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie ICONIC, Sicherheitspopulation.....	11
Tabelle 9:	UE von besonderem Interesse; Studie ICONIC.....	12

Abkürzungsverzeichnis

ALGS	Alagille-Syndrom
CIC	Caregiver Impression of Change
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ItchRO	Itch Reported Outcome
ItchRO(Obs)	Itch Reported Outcome (Observer)
ItchRO(Pt)	Itch Reported Outcome (Patient)
ITT	Intention-to-Treat
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
N	Anzahl
PFIC	Progressive familiäre intrahepatische Cholestase
PIC	Patient Impression of Change
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SAP	Statistischer Analyseplan
sBA	Serumgallensäure
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
RW	Randomisierte Absetzphase (Randomized Withdrawal)

1 Hintergrund

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

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Personen in folgender Indikation eingeschlossen: Alagille-Syndrom (ALGS) ab dem Alter von 2 Monaten zur Behandlung des cholestatischen Pruritus.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 13. Januar 2023 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studien wurden die pivotale Studie ICONIC sowie die Studie MRX-801 für die Nutzenbewertung herangezogen. Bei ICONIC handelt es sich um eine offene Langzeitstudie mit einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten, randomisierten Absetzphase bei Kindern mit ALGS zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Maralixibat. Zusätzlich wurden Interim-Ergebnisse der Studie MRX-801 berücksichtigt, einer offenen, multi-zentrischen Phase-II-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Maralixibat bei der Behandlung von Säuglingen (< 12 Monate) mit cholestatischen Lebererkrankungen (PFIC oder ALGS).

Die Nutzenbewertung wurde am 17. April 2023 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 22. Mai 2023 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reicht der pU Daten der pivotalen Studie zum Pruritus anhand des ItchRO und Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen nach. Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine Bewertung der nachgereichten Daten. Zusätzlich sollen die Ergebnisse zu den Endpunkten „Eindruck der Veränderung (PIC/CIC)“ und „sBA“ dargestellt werden.

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 8. Mai 2023 durch den pU im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung nachgereichten Daten, sowie die im Anschluss an die mündliche Anhörung nachgereichten Daten vom 26. Mai 2023 bewertet.

3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Maralixibat wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 8. Mai 2023 [7]
- Nachreichungen im Anschluss an die mündliche Anhörung vom 26. Mai 2023 [1]
- Herstellerdossier [2]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und SAP der Studie LUM001-304 (ICONIC) [3,4,5,6]

4 Ergebnisse

4.1 Morbidität

ItchRO

In Tabelle 1 sind die Ergebnisse des ItchRO (Itch Reported Outcome) für das Erreichen eines Werts von ≤ 1 Punkt (entspricht keinem oder einem sehr geringen Pruritus) bezogen auf die Einzelerhebung sowie auf Patientenebene (Responder ≤ 1 Punkt im wöchentlichen Durchschnitt zu Woche 22) dargestellt. Anhand der Gesamtzahl der Tage im Beobachtungszeitraum von Woche 19 bis Woche 22 und der Gesamtzahl der Tage mit einer Erhebung lässt sich eine sehr hohe Rücklaufquote bzw. wenig fehlende Einträge im Patiententagebuch sowohl für den ItchRO(Obs) als auch den ItchRO(Pt) ablesen. Präferiert werden die Ergebnisse auf Patientenebene zum Anteil der Personen mit einem wöchentlichen Durchschnittswert ≤ 1 Punkt zu Woche 22, da sie direkt Rückschlüsse zum Anteil der Personen mit einer relevanten Verbesserung zulassen. Die Auswertung auf Ebene der Einzelerhebungen (Anteil Tage mit ≤ 1 Punkt) ist hingegen anfällig für Verzerrungen durch Extremwerte einzelner Personen und ausgeprägter Carry-over-Effekte, da auch die Daten direkt nach dem Absetzen von Maralixibat in die Auswertung eingehen.

Sowohl in der betreuerberichteten als auch in der patientenberichteten Version des ItchRO zeigt sich mit 38 % vs. 6 % und 60 % vs. 11 % anteilig bei mehr Personen in der Maralixibat-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe ein wöchentlicher Durchschnittswert ≤ 1 Punkt zu Woche 22. Die Ergebnisse sind jeweils statistisch nicht signifikant, bei jeweils sehr breiten Konfidenzintervallen. Insgesamt ist die Auswertung aufgrund der kleinen Stichprobe limitiert. Darüber hinaus wurde in der Berechnung des Anteils der fehlenden Werte eine Person als „Non-Responder“ gewertet, in die Berechnung des Relativen Risikos geht diese Person offensichtlich nicht mit ein. In jedem Fall bleibt der Effektschätzer nicht statistisch signifikant.

Im Vergleich zu den Angaben im Studienbericht nahm der pU Korrekturen für die Gesamtzahl der Tage mit Erhebung und die Tage mit Werten von ≤ 1 Punkt im Maralixibat-Arm vor. Er begründet dies mit einem Fehler bei der Zuordnung der Tage unter Beobachtung zu den Behandlungsgruppen, wobei Erhebungen einer Person des Placebo-Arms nach Woche 22 fälschlicherweise dem Maralixibat-Arm von Woche 19 bis Woche 22 zugeordnet worden waren. Die Angaben können nicht abschließend überprüft werden, allerdings erscheinen die aktualisierten Daten approximiert im Kontext der Patientenzahlen in den Behandlungsarmen plausibel.

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

Studie ICONIC ItchRO	Maralixibat N = 13 ¹⁾	Placebo N = 16 ¹⁾	Maralixibat vs. Placebo RR [95%-KI]; p-Wert
Erhebung am Morgen, betreuerberichteten (ItchRO(Obs))			
Woche 19 bis 22			
Gesamtzahl der Tage im Beobachtungszeitraum, n ²⁾	389	466	
Gesamtzahl der Tage mit Erhebung, n (%)	368 (95)	455 (98)	1,91 [1,04; 3,52] ⁴⁾ ;
Tage mit ≤ 1 Punkt, n (%) ³⁾	186 (51)	127 (28)	0,0379
Anteil Personen mit wöchentlichem Durchschnittswert ≤ 1 Punkt zu Woche 22, n (%)	n = 12 ⁵⁾ 5 (38)	1 (6)	6,67 [0,89; 49,87]; 0,0646

Studie ICONIC ItchRO	Maralixibat N = 13 ¹⁾	Placebo N = 16 ¹⁾	Maralixibat vs. Placebo RR [95%-KI]; p-Wert
Erhebung am Morgen, patientenberichtet (ItchRO(Pt))			
Woche 19 bis 22, N ⁶⁾	N = 5	N = 9	
Gesamtzahl der Tage im Beobachtungszeitraum, n ²⁾	147	264	
Gesamtzahl der Tage mit Erhebung, n (%) ²⁾	142 (97)	258 (95)	2,07 [1,35; 3,18] ⁴⁾ ;
Tage mit ≤ 1 Punkt, n (%) ⁶⁾	123(87)	109 (42)	0,0008
Anteil Personen mit wöchentlichem Durchschnittswert ≤ 1 Punkt zu Woche 22, n (%) ³⁾	N = 5 3 (60)	N = 9 1 (11)	5,40 [0,74; 39,17]; 0,0953

¹⁾ RW-Population.

²⁾ Die maximal mögliche Anzahl an Erhebungen entspricht der kumulierten Anzahl der Tage, in denen sich alle Personen der entsprechenden Behandlungsgruppe im Studienzeitraum von Woche 19 bis 22 befanden.

³⁾ Anteil der Tage mit Werten ≤ 1 Punkt bezogen auf die Gesamtzahl der Tage mit Erhebung. Fehlende Werte wurden in dieser Auswertung nicht berücksichtigt.

⁴⁾ Generalisiertes lineares Modell unter Verwendung einer Compound-Symmetry-Kovarianzstruktur zur Adjustierung der Streuung aufgrund der Wiederholmessungen.

⁵⁾ In der Maralixibat-Gruppe hatte eine Person zu Woche 22 einen fehlenden Wert. In der Berechnung des Anteils der Personen mit wöchentlichem Durchschnittswert ≤ 1 Punkt wurde diese Person als Non-Responder gewertet. Bei der Berechnung des RR wurde diese Person nach rechnerischer Überprüfung von der Auswertung ausgeschlossen.

⁶⁾ Subgruppe der RW-Population im Alter von ≥ 5 Jahren.

Abkürzungen: ItchRO: Itch Reported Outcome; ItchRO(Obs): Itch Reported Outcome (Observer); ItchRO(Pt): Itch Reported Outcome (Patient); KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; RW: Randomisierte Absetzphase.

Eindruck der Veränderung (PIC/CIC)

Für die Nutzenbewertung können die vergleichenden, Placebo-kontrollierten Ergebnisse nicht berücksichtigt werden, da die Veränderung jeweils gegenüber Baseline beurteilt werden soll und dementsprechend im Placebo-Arm eine 18-wöchige Behandlung mit Maralixibat einschließt. Die unkontrollierten Daten über den gesamten Studienverlauf bis Woche 48 zum Eindruck der Veränderung – Patient Impression of Change (PIC) und Caregiver Impression of Change (CIC) – in der Studie ICONIC sind in Tabelle 2 dargestellt (deskriptive Auswertung). Gemäß der Operationalisierung des pU werden diejenigen Personen als Responder gewertet, die sich im Vergleich zu Baseline mindestens „etwas“ verbessert haben, entsprechend einem Wert von ≤ 3 im PIC/CIC. Fehlende Werte werden als Non-Responder gewertet.

Gemäß der Operationalisierung des Endpunkts sollte der PIC von allen Personen ab einschließlich 9 Jahren beantwortet werden. Zusätzlich war eine Beantwortung ab 5 Jahren unter Hilfestellung der betreuenden Person möglich. 7 Personen waren zu Baseline 9 Jahre oder älter. Inwiefern auch Kinder < 9 Jahren den PIC beantworteten ist nicht beschrieben. In Tabelle 2 werden näherungsweise 7 Personen als Subgruppe der ITT-Population im Alter von ≥ 9 Jahren als Referenzpopulation berücksichtigt.

Zu Woche 18 gaben alle behandelten Personen im PIC eine Verbesserung im Juckreiz an und 27 (87 %) der betreuenden Personen berichteten von Verbesserungen. Zu Woche 48 waren es noch 86 % im PIC und 77 % im CIC, wobei fehlende Werte jeweils als Non-Responder gewertet wurden.

Tabelle 2: Eindruck der Veränderung der Juckreiz-assoziierten Symptome im Vergleich zu Baseline, Responderanalyse; Studie ICONIC

Studie ICONIC Eindruck der Veränderung der Juckreiz-assoziierten Symptome¹⁾	CIC N = 31 <i>n (%)</i>	PIC N = 7²⁾ <i>n (%)</i>
Zu Woche 18	29 (94)	7 (100)
Verbesserung (Wert $\leq$ 3 Punkte) ³⁾	27 (87)	7 (100)
Zu Woche 48	26 (84)	6 (86)
Verbesserung (Wert $\leq$ 3 Punkte) ³⁾	24 (77)	6 (86)

¹⁾ Skala von 1 („Viel besser“) über 4 („Keine Veränderung“) bis 7 („Viel schlechter“).

²⁾ Subgruppe der ITT-Population im Alter von $\geq$ 9 Jahren.

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

Abkürzungen: CIC: Caregiver Impression of Change; ITT: Intention-to-Treat; PIC: Patient Impression of Change.

s-BA (ergänzend dargestellt)

Da der Serumgallensäure (sBA)-Spiegel als Laborparameter als nicht patientenrelevant eingestuft wird, wurden lediglich die Ergebnisse des primären Endpunkts der Studie ICONIC „Veränderung des Nüchtern-sBA-Spiegels zu Woche 22 gegenüber Woche 18“ bei Personen, die zuvor auf die Maralixibat-Behandlung angesprochen haben“, ergänzend im Anhang dargestellt. Dabei handelte es sich um eine Subpopulation der Studie ICONIC. Im Folgenden werden die Ergebnisse des Endpunkts auf Ebene der gesamten RW-Population für die randomisierte Absetzphase (RW-Phase) sowie die ITT-Population der Studie ICONIC für die einarmigen, unkontrollierten Daten über den gesamten Studienverlauf berichtet.

RW-Phase

Für die Ergebnisse innerhalb der RW-Phase zeigt sich unter Weiterbehandlung von Maralixibat eine weitere Reduktion des sBA-Werts um 18,7 $\mu\text{mol/l}$ im Vergleich zu Woche 18, wohingegen der Wert in der Placebo-Gruppe zu Woche 22 im Vergleich zu Woche 18 um 95,2 $\mu\text{mol/l}$ ansteigt. Der Unterschied ist statistisch signifikant.

Tabelle 3: Veränderung des sBA-Werts in der RW-Phase; Studie ICONIC, ITT-Population

Studie ICONIC sBA-Wert ($\mu\text{mol/l}$)	Maralixibat N = 13	Placebo N = 16
<i>Baseline</i> MW (SD)	317,97 (233,67)	249,56 (196,80)
<i>Woche 18</i> MW (SD)	232,96 (190,93)	159,62 (129,69)
<i>Woche 22</i> MW (SD)	216,23 (207,34)	253,19 (208,38)
Veränderung zu Woche 22 gegenüber Woche 18		
LS MW (SE)	-18,74 (35,25)	95,21 (31,69)
LS-Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert ¹⁾	-113,95 [-212,68; -15,21] 0,0254	

¹⁾ ANCOVA-Modell mit Behandlungsgruppe als festen Effekt und Baseline-Wert als Kovariate.

Abkürzungen: ANCOVA: Analysis of Covariance; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; ITT: Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; sBA: Serumgallensäure; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Unkontrollierte Daten über den gesamten Studienverlauf (deskriptive Auswertung)

Die Ergebnisse zur Veränderung des sBA-Werts bis Woche 48 sind in Tabelle 4 dargestellt. Sowohl zu Woche 18 als auch zu Woche 48 zeigt sich eine Reduktion im sBA-Wert im Vergleich zu Baseline.

Tabelle 4: sBA-Wert; Studie ICONIC, ITT-Population

Studie ICONIC sBA-Wert (µmol/l)	Gesamt N = 31
<i>Baseline</i> MW (SD)	283,43 (210,57)
Woche 18, n (%) MW (SD)	29 (94) 192,50 (161,28)
Veränderung von Baseline zu Woche 18 MW (SD)	-87,73 (119,98)
Woche 48, n (%) MW (SD)	27 (87) 169,61 (210,80)
Veränderung von Baseline zu Woche 48 MW (SD)	-96,44 (166,63)

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; sBA: Serumgallensäure; SD: Standardabweichung.

4.2 Sicherheit

In Tabelle 5 sind die Ergebnisse der einarmigen Behandlungsphasen für unerwünschte Ereignisse (UE), die sich bis zu einer Dosis von maximal 400 µg/kg/Tag Maralixibat ereigneten, dargestellt. Dies umfasst sowohl die UE der Erhaltungsdosis (400 µg/kg/Tag Maralixibat) als auch UE unter den Dosierungen der Auf titrationsphase in Woche 1–6, allen Auf titrierungen nach möglichen Dosisunterbrechungen sowie entsprechenden Dosisreduktionen.

Tabelle 5: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der Behandlungsphase; Studie ICONIC

Studie ICONIC Zusammenfassung der UE	Maralixibat ≤ 400 µg/kg/Tag N = 31 n (%)
<i>Personen mit mindestens einem ...</i>	
UE	31 (100,0)
UE CTCAE-Grad ≥ 3 ¹⁾	10 (32,3)
SUE	9 (29,0)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	6 (19,4)

¹⁾ Falls in den CTCAE keine Graduierung für ein bestimmtes UE verfügbar ist, erfolgt die Einstufung in „mild“, „moderat“ oder „schwer“ durch das Prüfpersonal.

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

In Tabelle 6 sind UE mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ nach MedDRA-Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT) unter einer Dosis von maximal 400 µg/kg/Tag Maralixibat aufgeführt. Am häufigsten ereigneten sich UE der PT „Pyrexie“, „Abdominalschmerz“ und „Diarrhö“.

*Tabelle 6: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Terms;
Studie ICONIC*

Studie ICONIC UE mit Inzidenz $\geq 10\%$¹⁾ MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Maralixibat $\leq 400\text{ µg/kg/Tag}$ N = 31 n (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	20 (64,5)
Pyrexie	16 (51,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	19 (61,3)
Husten	13 (41,9)
Schmerzen im Oropharynx	6 (19,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	7 (22,6)
Pruritus	5 (16,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (16,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	24 (77,4)
Abdominalschmerz	17 (54,8)
Diarrhö	15 (48,4)
Erbrechen	14 (45,2)
Erkrankungen des Nervensystems	11 (35,5)
Kopfschmerzen	8 (25,8)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	4 (12,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	27 (87,1)
Nasopharyngitis	12 (38,7)
Infektion der oberen Atemwege	9 (29,0)
Ohreninfektion	6 (19,4)
Gastroenteritis	5 (16,1)
Grippe	5 (16,1)
Virusinfektion	7 (22,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	4 (12,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (12,9)
Untersuchungen	6 (19,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	13 (41,9)
Sturz	6 (19,4)

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

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Wie in Tabelle 7 aufgeführt traten nur schwere UE der PT „Abdominalschmerz“ und „Alanin-Aminotransferase erhöht“ bei mindestens 5 % der Personen auf.

Tabelle 7: Schwere UE (Grad 3 oder höher), die bei ≥ 5 % der Personen aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie ICONIC

Studie ICONIC Schwere UE (Grad 3 oder höher), die bei ≥ 5 % der Personen aufgetreten sind¹⁾ MedDRA-Systemorganklasse <i>Preferred Term</i>	Maralixibat ≤ 400 µg/kg/Tag N = 31 <i>n (%)</i>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (9,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (6,5)
Abdominalschmerz	2 (6,5)
Untersuchungen	3 (9,7)
Alanin-Aminotransferase erhöht	2 (6,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (6,5)

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

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis.

In der Studie ICONIC trat kein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) eines PT bei mindestens 5 % der Personen auf. Auf Ebene der SOC ereigneten sich SUE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ bei mindestens 5 % der Personen.

Tabelle 8: SUE, die bei ≥ 5 % der Personen aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie ICONIC, Sicherheitspopulation

Studie ICONIC SUE, die bei ≥ 5 % der Personen aufgetreten sind¹⁾ MedDRA-Systemorganklasse <i>Preferred Term²⁾</i>	Maralixibat ≤ 400 µg/kg/Tag N = 31 <i>n (%)</i>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (9,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (16,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (6,5)

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

²⁾ Es traten keine PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % auf.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

In Tabelle 9 sind die UE von besonderem Interesse in der Studie ICONIC aufgeführt. Neben jeglichen UE liegen nun auch jeweils die schweren UE und die SUE von besonderem Interesse vor. „Diarrhö“ trat am häufigsten, bei 61 % aller Personen, auf. Diese waren jedoch nur selten schwer (7 %) und nie schwerwiegend. Ähnliches zeigt sich bei „Ereignisse im Zusammenhang mit Mängeln der fettlöslichen Vitamine“, die sich bei 29 % ereigneten, jedoch niemals schwerwiegend und nur bei einer Person schwer. „Ereignisse im Zusammenhang mit erhöhten Transaminasen“ traten bei 10 % der Personen auf, in 2 Fällen (7 %) waren diese schwerwiegend.

Tabelle 9: UE von besonderem Interesse; Studie ICONIC

Studie ICONIC UE von besonderem Interesse¹⁾	Maralixibat ≤ 400 µg/kg/Tag N = 31 n (%)
Diarrhö²⁾	
UE	19 (61,3)
Schwere UE (≥ Grad 3)	2 (6,5)
SUE	0
Ereignisse im Zusammenhang mit erhöhtem Bilirubin³⁾	
UE	1 (3,2)
Schwere UE (≥ Grad 3)	1 (3,2)
SUE	1 (3,2)
Ereignisse im Zusammenhang mit erhöhten Transaminasen⁴⁾	
UE	3 (9,7)
Schwere UE (≥ Grad 3)	0
SUE	2 (6,5)
Ereignisse im Zusammenhang mit Mängeln der fettlöslichen Vitamine⁵⁾	
UE	9 (29,0)
Schwere UE (≥ Grad 3)	1 (3,2)
SUE	0

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

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

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

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

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

Abkürzungen: PT: Preferred Term; SAP: Statistischer Analyseplan; SOC: Systemorganklasse; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

5 Zusammenfassung

Für das vorliegende Amendment wurden die vom pU im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Daten zum ItchRO und den unerwünschten Ereignissen aus Studie ICONIC bewertet und dargestellt. Darüber hinaus wurden auch die Ergebnisse zum sBA-Wert für die gesamte Studienpopulation sowie zum Eindruck der Veränderung (PIC/CIG) nachbewertet.

Bei den Responderanalysen sowohl der patientenberichteten als auch der betruerberichteten Version des ItchRO, zum Anteil der Personen mit einem wöchentlichen Durchschnittswert ≤ 1 Punkt zu Woche 22, zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Zu berücksichtigen sind jedoch die mit der kleinen Stichprobe einhergehenden sehr breiten Konfidenzintervalle. Der Anteil fehlender Werte bei den Tagebucheinträgen in der RW-Phase ist gering. Insgesamt ist analog zur Nutzenbewertung weiterhin ein Vorteil von Maralixibat gegenüber Placebo beim Endpunkt „Pruritus mittels ItchRO“ anzunehmen, wobei die Aussagesicherheit der Ergebnisse durch die kurze Dauer der RW-Phase und die kleine Stichprobe erheblichen Unsicherheiten unterliegt. Ferner bestehen weiterhin die Einschränkungen des Studiendesigns mit der RW-Phase und den Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit beobachteter Effekte des Absetzens einer Therapie auf eine Neu-Initiierung der Therapie bei therapie-naiven Personen.

Im Endpunkt „Eindruck der Veränderung (PIC/CIC)“ im Pruritus, bewertet durch die Testpersonen selbst (PIC) oder die betreuenden Personen (CIC), gibt jeweils ein hoher Anteil zu Woche 18 und Woche 48 eine Verbesserung gegenüber Baseline an. Aufgrund des Baselinebezugs der Veränderungsabfrage bei den jeweiligen Erhebungszeitpunkten konnten ausschließlich die einarmigen Daten für diesen Endpunkt berücksichtigt werden. Ein Recall Bias ist aufgrund der langen Erinnerungsperiode nicht auszuschließen.

Für den ergänzend dargestellten Laborparameter sBA, primärer Endpunkt in der Studie ICONIC, zeigt sich in der RW-Phase (Woche 22 im Vergleich zu Woche 18) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, insbesondere bedingt durch einen Anstieg des sBA-Werts in der Placebo-Gruppe nach Absetzen von Maralixibat. Auch für diesen Endpunkt sind die Limitationen des randomisierten Absetzdesigns zu beachten. Die Einschätzung der fehlenden Patientenrelevanz des Endpunkts im Vergleich zur Nutzenbewertung bleibt bestehen.

Hinsichtlich der Sicherheit liegen nun einarmige, nicht vergleichende Daten für alle UE vor, die unter einer Dosis von ≤ 400 µg/kg/Tag Maralixibat aufgetreten sind. Dabei zeigen sich im Vergleich zu den berücksichtigten Daten in der Nutzenbewertung keine relevanten Änderungen. Auch die nachgereichten UE von besonderem Interesse waren nur selten schwer oder schwerwiegend.

Referenzen

1. **Mirum Pharmaceuticals International.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4A bzw. 5 (Ergänzung): Maralixibat (Livmarli) zur Behandlung des cholestatischen Pruritus bei Patienten mit Alagille-Syndrom (ALGS) ab dem Alter von 2 Monaten; Nachgereichte Unterlagen zur Anhörung am 22.05.2023 [unveröffentlicht]. 26.05.2023.
2. **Mirum Pharmaceuticals International.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4A: Maralixibat (Livmarli) 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 [unveröffentlicht]. 13.01.2023.
3. **Mirum Pharmaceuticals International.** 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: study LUM001-304; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 08.02.2019.
4. **Mirum Pharmaceuticals International.** 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: study LUM001-304; clinical study report [unveröffentlicht]. 11.11.2020.
5. **Mirum Pharmaceuticals International.** 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: study LUM001-304; interim clinical study report [unveröffentlicht]. 13.10.2020.
6. **Mirum Pharmaceuticals International.** 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: study LUM001-304; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 17.03.2020.
7. **Mirum Pharmaceuticals International.** Stellungnahme zu Maralixibat (Livmarli): (cholestatischer Pruritus bei Alagille-Syndrom, ≥ 2 Monate); 2023-01-15-D-904 [unveröffentlicht]. 08.05.2023.