

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Maralixibat (Livmarli®)

Mirum Pharmaceuticals International B.V.

Modul 4 B

*zur Behandlung der progressiven familiären
intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patienten ab dem
Alter von 3 Monaten*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|-----------|
| Inhaltsverzeichnis | 1 |
| Tabellenverzeichnis | 4 |
| Abbildungsverzeichnis | 11 |
| Abkürzungsverzeichnis | 13 |
| 4 Modul 4 – allgemeine Informationen | 16 |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4..... | 17 |
| 4.2 Methodik..... | 32 |
| 4.2.1 Fragestellung..... | 32 |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung..... | 34 |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung..... | 35 |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers..... | 36 |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche..... | 36 |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... | 37 |
| 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA..... | 39 |
| 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien..... | 41 |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise..... | 41 |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse..... | 42 |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien..... | 42 |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien..... | 43 |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen..... | 52 |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen..... | 53 |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren..... | 53 |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche..... | 54 |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen..... | 57 |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 57 |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 57 |
| 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers..... | 57 |
| 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche..... | 60 |
| 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... | 62 |
| 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA..... | 63 |
| 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 64 |
| 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 65 |
| 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen..... | 65 |
| 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene..... | 84 |
| 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien..... | 85 |
| 4.3.1.3.1 Endpunktdarstellung – RCT..... | 85 |

| | | |
|---------------|---|-----|
| 4.3.1.3.1.1.1 | Endpunkt Mortalität: Gesamtüberleben – RCT | 88 |
| 4.3.1.3.1.1.2 | Endpunkt Morbidität: Pruritus (ITT-Analyseset) – RCT | 90 |
| 4.3.1.3.1.1.3 | Endpunkt Morbidität: Körperliche Entwicklung (ITT-Analyseset) – RCT | 131 |
| 4.3.1.3.1.1.4 | Endpunkt Morbidität: Eindruck des Schweregrads (CIS) (ITT-Analyseset) – RCT | 138 |
| 4.3.1.3.1.1.5 | Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT | 143 |
| 4.3.1.3.1.1.6 | Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – RCT | 150 |
| 4.3.1.3.2 | Subgruppenanalysen – RCT | 162 |
| 4.3.1.4 | Liste der eingeschlossenen Studien - RCT | 164 |
| 4.3.2 | Weitere Unterlagen..... | 166 |
| 4.3.2.1 | Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien | 166 |
| 4.3.2.1.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche | 166 |
| 4.3.2.1.2 | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche..... | 166 |
| 4.3.2.1.3 | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen | 167 |
| 4.3.2.1.3.1 | <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT | 167 |
| 4.3.2.1.3.2 | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT | 170 |
| 4.3.2.1.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... .. | 170 |
| 4.3.2.2 | Nicht randomisierte vergleichende Studien | 170 |
| 4.3.2.2.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien | 170 |
| 4.3.2.2.2 | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien..... | 170 |
| 4.3.2.2.3 | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien | 171 |
| 4.3.2.2.3.1 | <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien..... | 172 |
| 4.3.2.2.3.2 | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien | 173 |
| 4.3.2.2.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien | 173 |
| 4.3.2.3 | Weitere Untersuchungen..... | 173 |
| 4.3.2.3.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen | 173 |
| 4.3.2.3.2 | Charakteristika der weiteren Untersuchungen | 179 |
| 4.3.2.3.2.1 | Studiendesign und Studienpopulationen | 179 |
| 4.3.2.3.2.2 | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | 188 |
| 4.3.2.3.3 | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen | 188 |
| 4.3.2.3.3.1 | Endpunkt Mortalität – weitere Untersuchungen..... | 188 |
| 4.3.2.3.3.2 | Endpunkt Morbidität Pruritus anhand klinischer Kratzskala – weitere Untersuchungen | 189 |
| 4.3.2.3.3.3 | Endpunkt Morbidität Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen | 193 |
| 4.3.2.3.3.4 | Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen | 195 |
| 4.3.2.3.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen..... | 195 |
| 4.4 | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens..... | 196 |
| 4.4.1 | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise | 196 |
| 4.4.2 | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß..... | 197 |
| 4.4.3 | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht | 206 |

| | | |
|--|--|------------|
| 4.5 | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte | 206 |
| 4.5.1 | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche..... | 206 |
| 4.5.2 | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen..... | 206 |
| 4.5.3 | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen | 207 |
| 4.5.4 | Verwendung von Surrogatendpunkten | 207 |
| 4.6 | Referenzliste..... | 209 |
| Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche | | 214 |
| Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... | | 221 |
| Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... | | 226 |
| Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)..... | | 227 |
| Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT | | 234 |
| Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten | | 251 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen | 18 |
| Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens von Maralixibat vs. Placebo auf Endpunktebene | 24 |
| Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen | 34 |
| Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 58 |
| Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 59 |
| Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 63 |
| Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 64 |
| Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 65 |
| Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 66 |
| Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 70 |
| Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 70 |
| Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen: Erkrankungsvorgeschichte und Krankheitscharakteristika zu Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 72 |
| Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen: Adhärenz gegenüber der Studienmedikation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 76 |
| Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 84 |
| Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 85 |
| Tabelle 4-16: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“ | 88 |
| Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 89 |
| Tabelle 4-18: Ergebnisse für „Mortalität: Gesamtüberleben“ aus der klinischen Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte. | 89 |
| Tabelle 4-19: Operationalisierung von „Pruritus (ITT-Analyseset)“..... | 90 |
| Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Pruritus in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 95 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-21: Ergebnisse für "Morbidity: Pruritus - Veränderung des 4-wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline" aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte. | 95 |
| Tabelle 4-22: Ergebnisse für "Morbidity: Pruritus - Veränderung des 4-wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline", MMRM über den gesamten Zeitverlauf, aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte. | 97 |
| Tabelle 4-23: Ergebnisse für "Morbidity: Pruritus - Veränderung des 4-wöchentlichen abendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline" aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte. | 98 |
| Tabelle 4-24: Ergebnisse für "Morbidity: Pruritus - Veränderung des 4-wöchentlichen abendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline", MMRM über den gesamten Zeitverlauf, aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte. | 100 |
| Tabelle 4-25: Ergebnisse für "Morbidity: Pruritus - Veränderung des 4-wöchentlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores basierend auf dem täglichen Maximum des morgendlichen und abendlichen Scores gegenüber Baseline" aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte. | 101 |
| Tabelle 4-26: Ergebnisse für "Morbidity: Pruritus - Veränderung des 4-wöchentlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores basierend auf dem täglichen Maximum des morgendlichen und abendlichen Scores gegenüber Baseline", MMRM über den gesamten Zeitverlauf, aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte. | 103 |
| Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt "ItchRO(Obs) Response" zu Woche 26 aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte. | 105 |
| Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt "Morgendlicher ItchRO(Obs)-Schweregrad-Score ≤ 1 for $>50\%$ des Zeitraums" aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte. | 105 |
| Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt "Mittlerer morgendlicher ItchRO(Obs)-Schweregrad-Score ≤ 1 zu Woche 26" aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte. | 106 |
| Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt "Anteil der Tage mit einem Wert von ≤ 1 Punkt im ItchRO(Obs)" aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte. | 106 |
| Tabelle 4-31: Ergebnisse für "Morbidity: Pruritus - Anzahl Tage mit morgendlichem ItchRO(Obs)-Schweregrad-Score ≤ 1 über die letzten 84 Studientage" aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte. | 107 |
| Tabelle 4-32: Ergebnisse für "Morbidity: Pruritus - Veränderung des Scores der klinischen Kratzskala (CSS) gegenüber Baseline" aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte. | 108 |
| Tabelle 4-33: Ergebnisse für "Morbidity: Pruritus - Veränderung des Scores der klinischen Kratzskala (CSS) gegenüber Baseline", MMRM über den gesamten Zeitverlauf, aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte. | 109 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-34: Ergebnisse für "Morbidität: Pruritus - Veränderung des morgendlichen EDQ(Obs) Juckreiz-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline" aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte..... | 110 |
| Tabelle 4-35: Ergebnisse für "Morbidität: Pruritus - Veränderung des morgendlichen EDQ(Obs) Juckreiz-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline", MMRM über den gesamten Zeitverlauf, aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte..... | 112 |
| Tabelle 4-36: Ergebnisse für "Morbidität: Pruritus - Veränderung des abendlichen EDQ(Obs) Juckreiz-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline" aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte..... | 113 |
| Tabelle 4-37: Ergebnisse für "Morbidität: Pruritus - Veränderung des abendlichen EDQ(Obs) Juckreiz-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline", MMRM über den gesamten Zeitverlauf, aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte..... | 115 |
| Tabelle 4-38: Ergebnisse für "Morbidität: Pruritus - Veränderung des EDQ(Obs) Juckreiz-Schweregrad-Scores basierend auf dem täglichen Maximum des morgendlichen und abendlichen Scores gegenüber Baseline" aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte. | 116 |
| Tabelle 4-39: Ergebnisse für "Morbidität: Pruritus - Veränderung des EDQ(Obs) Juckreiz-Schweregrad-Scores basierend auf dem täglichen Maximum des morgendlichen und abendlichen Scores gegenüber Baseline", MMRM über den gesamten Zeitverlauf, aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte..... | 118 |
| Tabelle 4-40: Ergebnisse für "Morbidität: Pruritus - Veränderung des EDQ(Obs) Schlafstörungs-Scores gegenüber Baseline" aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte. | 119 |
| Tabelle 4-41: Ergebnisse für "Morbidität: Pruritus - Veränderung des EDQ(Obs) Schlafstörungs-Scores gegenüber Baseline", MMRM über den gesamten Zeitverlauf, aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte..... | 120 |
| Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt "Verbesserung im Schlafstörungsscore (EDQ(Obs))" aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte..... | 122 |
| Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt "Schlafstörungsscore (EDQ(Obs)) ≤ 2 zwischen Woche 1 und 26" aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte. | 123 |
| Tabelle 4-44: Ergebnisse für "Morbidität: Leberfunktion – Absolute Veränderung der sBA ($\mu\text{mol/l}$) gegenüber Baseline" aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte..... | 123 |
| Tabelle 4-45: Ergebnisse für "Morbidität: Leberfunktion – Absolute Veränderung der sBA ($\mu\text{mol/l}$) gegenüber Baseline", MMRM über den gesamten Zeitverlauf, aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte..... | 125 |
| Tabelle 4-46: Ergebnisse für "Morbidität: Leberfunktion - Prozentuale Veränderung der sBA ($\mu\text{mol/l}$) gegenüber Baseline" aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte..... | 126 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-47: Ergebnisse für "Morbidity: Leberfunktion – Prozentuale Veränderung der sBA ($\mu\text{mol/l}$) gegenüber Baseline", MMRM über den gesamten Zeitverlauf, aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte. | 128 |
| Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt "sBA Ansprechen" zu Woche 26 aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte. | 129 |
| Tabelle 4-49: Ergebnisse für "Morbidity: Leberfunktion anhand Gesamt-Bilirubin (mg/dl) - Veränderung Woche 18-26 gegenüber Baseline", MMRM über den gesamten Zeitverlauf, aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte. | 130 |
| Tabelle 4-50: Operationalisierung von „Körperliche Entwicklung (ITT-Analyseset)“ | 131 |
| Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt körperliche Entwicklung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 132 |
| Tabelle 4-52: Ergebnisse für "Morbidity: Körperliche Entwicklung anhand Größe-z-Score - Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte. | 132 |
| Tabelle 4-53: Ergebnisse für "Morbidity: Körperliche Entwicklung anhand Größe-z-Score - Veränderung gegenüber Baseline", MMRM über den gesamten Zeitverlauf, aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte. | 134 |
| Tabelle 4-54: Ergebnisse für "Morbidity: Körperliche Entwicklung anhand Gewicht-z-Score - Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte. | 135 |
| Tabelle 4-55: Ergebnisse für "Morbidity: Körperliche Entwicklung anhand Gewicht-z-Score - Veränderung gegenüber Baseline", MMRM über den gesamten Zeitverlauf, aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte. | 136 |
| Tabelle 4-56: Operationalisierung von „Eindruck des Schweregrads (ITT-Analyseset)“ | 138 |
| Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Eindruck des Schweregrads in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 138 |
| Tabelle 4-58: Ergebnisse für "Morbidity: Betreuer-Eindruck des Schweregrads - Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte. | 139 |
| Tabelle 4-59: Ergebnisse für "Morbidity: Betreuer-Eindruck des Schweregrads - Veränderung gegenüber Baseline", MMRM über den gesamten Zeitverlauf, aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte. | 141 |
| Tabelle 4-60: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ | 143 |
| Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 144 |
| Tabelle 4-62: Ergebnisse für "Lebensqualität: Pediatric Quality of Life Inventory - Veränderung des Gesamtscores gegenüber Baseline" aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte. | 144 |
| Tabelle 4-63: Ergebnisse für "Lebensqualität: Pediatric Quality of Life Inventory - Veränderung des Gesamtscores gegenüber Baseline", MMRM über den gesamten | |

| | |
|---|-----|
| Zeitverlauf, aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte..... | 146 |
| Tabelle 4-64: Ergebnisse für "Lebensqualität: Pediatric Quality of Life Inventory - Veränderung des Scores der multidimensionalen Fatigue-Skala gegenüber Baseline" aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte..... | 147 |
| Tabelle 4-65: Ergebnisse für "Lebensqualität: Pediatric Quality of Life Inventory - Veränderung des Scores der multidimensionalen Fatigue-Skala gegenüber Baseline", MMRM über den gesamten Zeitverlauf, aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte..... | 148 |
| Tabelle 4-66: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“ | 150 |
| Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 151 |
| Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse" aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte. | 152 |
| Tabelle 4-69: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte..... | 153 |
| Tabelle 4-70: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT“ aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte..... | 154 |
| Tabelle 4-71: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse“ aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte..... | 155 |
| Tabelle 4-72: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: Diarrhoe nach MedDRA SOC“ aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte..... | 156 |
| Tabelle 4-73: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: Diarrhoe nach MedDRA PT“ aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte..... | 156 |
| Tabelle 4-74: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: Ereignisse im Zusammenhang mit Mängeln der fettlöslichen Vitamine nach MedDRA SOC“ aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte.... | 157 |
| Tabelle 4-75: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: Ereignisse im Zusammenhang mit Mängeln der fettlöslichen Vitamine nach MedDRA PT“ aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte..... | 157 |
| Tabelle 4-76: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: Ereignisse im Zusammenhang mit erhöhten Transaminasen nach MedDRA SOC“ aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte..... | 158 |
| Tabelle 4-77: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: Ereignisse im Zusammenhang mit erhöhten Transaminasen nach MedDRA PT“ aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte..... | 159 |
| Tabelle 4-78: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: Ereignisse im Zusammenhang mit erhöhten Bilirubin nach MedDRA SOC“ aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte..... | 159 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-79: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: Ereignisse im Zusammenhang mit erhöhten Bilirubin nach MedDRA PT“ aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte. | 160 |
| Tabelle 4-80: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse“ aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population. | 160 |
| Tabelle 4-81: Ergebnisse für „Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse“ aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population. | 161 |
| Tabelle 4 -82 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen..... | 163 |
| Tabelle 4-83: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>..... | 163 |
| Tabelle 4-84: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche | 167 |
| Tabelle 4-85: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... | 167 |
| Tabelle 4-86: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 168 |
| Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche | 168 |
| Tabelle 4-88: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche..... | 169 |
| Tabelle 4-89: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien | 171 |
| Tabelle 4-90: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien | 171 |
| Tabelle 4-91: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 172 |
| Tabelle 4-92: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien | 172 |
| Tabelle 4-93: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 174 |
| Tabelle 4-94: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 175 |
| Tabelle 4-95: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 177 |
| Tabelle 4-96: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 178 |
| Tabelle 4-97: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 179 |
| Tabelle 4-98: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.. | 181 |
| Tabelle 4-99: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen | 182 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-100: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Unterlagen | 183 |
| Tabelle 4-101: Charakterisierung der Studienpopulationen: Erkrankungsvorgeschichte und Krankheitscharakteristika zu Baseline – weitere Unterlagen..... | 184 |
| Tabelle 4-102: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen | 188 |
| Tabelle 4-103: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen .. | 188 |
| Tabelle 4-104: Operationalisierung von Endpunkt Mortalität – weitere Untersuchungen | 189 |
| Tabelle 4-105: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Mortalität – weitere Untersuchungen..... | 189 |
| Tabelle 4-106: Operationalisierung von Endpunkt Morbidität - Pruritus anhand klinischer Kratzskala – weitere Untersuchungen..... | 190 |
| Tabelle 4-107: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Pruritus anhand klinischer Kratzskala – weitere Untersuchungen..... | 190 |
| Tabelle 4-108: Ergebnisse für "Morbidität: Pruritus - Veränderung des Scores der klinischen Kratzskala (CSS) gegenüber Baseline", deskriptive Statistik, aus Studie MRX-801 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. | 191 |
| Tabelle 4-109: Ergebnisse für "Morbidität: Leberfunktion – Veränderung der sBA ($\mu\text{mol/l}$) gegenüber Baseline", deskriptive Statistik, aus Studie MRX-801 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. | 191 |
| Tabelle 4-110: Operationalisierung von Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen..... | 193 |
| Tabelle 4-111: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen..... | 193 |
| Tabelle 4-112: Ergebnisse für "Unerwünschte Ereignisse", aus Studie MRX-801 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. | 194 |
| Tabelle 4-113: Ausmaß des Zusatznutzens von Maralixibat vs. Placebo auf Endpunktebene | 198 |
| Tabelle 4-114: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... | 206 |
| Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MRX-502..... | 235 |
| Tabelle 4-116 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MRX-801..... | 247 |
| Tabelle 4-117 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MRX-502..... | 252 |
| Tabelle 4-118 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MRX-801..... | 262 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 61 |
| Abbildung 4-2: Beschreibung der Populationen der Studie MRX-502 - randomisierte kontrollierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 79 |
| Abbildung 4-3: Mittelwert (\pm 95% Konfidenzintervall) der Änderung des 4-wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe über die Zeit (bis Woche 26) in der klinischen Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population..... | 98 |
| Abbildung 4-4: Mittelwert (\pm 95% Konfidenzintervall) der Änderung des 4-wöchentlichen abendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe über die Zeit (bis Woche 26) in der klinischen Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population..... | 101 |
| Abbildung 4-5: Mittelwert (\pm 95% Konfidenzintervall) der Änderung des 4-wöchentlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores basierend auf dem täglichen Maximum des morgendlichen und abendlichen Scores gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe über die Zeit (bis Woche 26) in der klinischen Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population..... | 104 |
| Abbildung 4-6: Mittelwert (\pm 95% Konfidenzintervall) der Veränderung des Scores der klinischen Kratzskala (CSS) gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe über die Zeit (bis Woche 26) in der klinischen Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population. | 110 |
| Abbildung 4-7: Mittelwert (\pm 95% Konfidenzintervall) der Veränderung des morgendlichen EDQ(Obs) Juckreiz-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe über die Zeit (bis Woche 26) in der klinischen Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population..... | 113 |
| Abbildung 4-8: Mittelwert (\pm 95% Konfidenzintervall) der Veränderung des abendlichen EDQ(Obs) Juckreiz-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe über die Zeit (bis Woche 26) in der klinischen Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population..... | 116 |
| Abbildung 4-9: Mittelwert (\pm 95% Konfidenzintervall) der Veränderung des EDQ(Obs) Juckreiz-Schweregrad-Scores basierend auf dem täglichen Maximum des morgendlichen und abendlichen Scores gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe über die Zeit (bis Woche 26) in der klinischen Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population. | 119 |
| Abbildung 4-10: Mittelwert (\pm 95% Konfidenzintervall) der Veränderung des EDQ(Obs) Schlafstörungs-Scores gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe über die Zeit (bis Woche 26) in der klinischen Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population. | 121 |
| Abbildung 4-11: Mittelwert (\pm 95% Konfidenzintervall) der absoluten Veränderung der sBA (μ mol/l) gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe über die Zeit (bis Woche 26) in | |

| | |
|--|-----|
| der klinischen Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population. | 126 |
| Abbildung 4-12: Mittelwert (\pm 95% Konfidenzintervall) der prozentualen Veränderung der sBA ($\mu\text{mol/l}$) gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe über die Zeit (bis Woche 26) in der klinischen Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population. | 129 |
| Abbildung 4-13: Mittelwert (\pm 95% Konfidenzintervall) der körperlichen Entwicklung anhand Größe-z-Score - Veränderung gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe über die Zeit (bis Woche 26) in der klinischen Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population. | 134 |
| Abbildung 4-14: Mittelwert (\pm 95% Konfidenzintervall) der körperlichen Entwicklung anhand Gewicht-z-Score - Veränderung gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe über die Zeit (bis Woche 26) in der klinischen Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population. | 137 |
| Abbildung 4-15: Mittelwert (\pm 95% Konfidenzintervall) der Veränderung des Betreuer-Eindrucks des Schweregrads gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe über die Zeit (bis Woche 26) in der klinischen Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population. | 142 |
| Abbildung 4-16: Mittelwert (\pm 95% Konfidenzintervall) für den Endpunkt Pediatric Quality of Life Inventory - Veränderung des Gesamtscores gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe über die Zeit (bis Woche 26) in der klinischen Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population. | 147 |
| Abbildung 4-17: Mittelwert (\pm 95% Konfidenzintervall) für den Endpunkt Pediatric Quality of Life Inventory - Veränderung des Scores der multidimensionalen Fatigue-Skala gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe über die Zeit (bis Woche 26) in der klinischen Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population. | 149 |
| Abbildung 4-18: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 176 |
| Abbildung 4-19: Patientenfluss der klinischen Studie MRX-502..... | 246 |
| Abbildung 4-20: Patientenfluss der Studie MRX-801. | 250 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| 7 α C4 | 7 α -Hydroxy-4-cholesten-3-on |
| ADE | Nachmittagsdosisescalation (<i>afternoon dose escalation</i>) |
| ALGS | Alagille-Syndrom |
| ALP | Alkalische Phosphatase |
| ALT | Alanin-Aminotransferase |
| ANCOVA | Kovarianzanalyse (<i>Analysis of Covariance</i>) |
| AST | Aspartat-Aminotransferase |
| BID | zweimal täglich |
| BL | Baseline-Variable |
| BMI | <i>Body mass index</i> |
| CIS | Betreuer-Eindruck des Schweregrads (<i>Caregiver Impression of Severity</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 |
| EMA | <i>European Medicines Agency</i> |
| EDQ | <i>Exploratory diary questionnaire</i> |
| EG | Europäische Gemeinschaft |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| IBAT | Ilealer Gallensäuretransporter (<i>Ileal bile acid transporter</i>) |
| INR | <i>International Normalized Ratio</i> |
| ItchRO(Obs) | <i>Itch Reported Outcome (Observer)</i> |
| ItchRO(Pt) | <i>Itch Reported Outcome (Patient)</i> |
| ITT | <i>Intention to treat</i> |
| KI | Konfidenzintervall |
| LOCF | <i>Last Observation Carried Forward</i> |
| LS-MWD | Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz |
| MARCH | Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Maralixibat in the Treatment of Subjects with Progressive Familial intrahepatic Cholestasis |

| | |
|--------|--|
| 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) |
| MW | Mittelwert |
| Pbo | Placebo |
| PedsQL | <i>Pediatric Quality of Life questionnaire</i> |
| PFIC | Progressive familiäre intrahepatische Cholestase |
| PIS | Patienten-Eindruck des Schweregrads (<i>Patient Impression of Severity</i>) |
| PT | Preferred Terms nach MedDRA |
| Q1 | erstes Quartil |
| Q3 | drittes Quartil |
| RCT | <i>Randomized Controlled Trial</i> |
| RR | Relatives Ratio |
| SAP | Statistischer Analyseplan |
| sBA | Serum-Gallensäure |
| SD | <i>Standard deviation</i> (Standardabweichung) |
| SE | <i>Standard error</i> (Standardfehler) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SMD | <i>Standardized Mean Difference</i> |
| 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 unerwünschtes Ereignis / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse |
| 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 |
| 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 wurde meist die männliche Form (z. B. „Arzt“, „Patient“ usw.) verwendet. Damit ist stets auch die weibliche und diverse Form gemeint.

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 beobachtendem Abwarten hat. Die dabei zu untersuchende Patientenpopulation (Zielpopulation) umfaßt Patienten mit progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase (PFIC) ab einem Alter von 3 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 16.01.2014 von der Europäischen Union (EU)-Kommission der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) anhand der Orphan Designation EU/3/13/1216 für Maralixibat erteilt [2] und bei Zulassung bestätigt.[3],[4]

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 28.06.2024 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 MRX-502 entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (RCT).

Im Rahmen der Nutzenbewertung von Maralixibat werden alle in der klinischen Studie MRX-502 eingeschlossenen Patienten herangezogen, die gemäß Fachinformationskonform behandelt wurden. Es sind alle in die klinische Studie MRX-502 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 MRX-502 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 MRX-502 als niedrig eingestuft.

Ergänzend wird die einarmige Phase 2 Studie MRX-801 dargestellt, in der Patienten im Alter unter 12 Monaten in den Indikationen Alagille-Syndrom und PFIC untersucht wurden. Aufgrund der volatilen Population konnte in dieser Gruppe keine RCT durchgeführt werden.

Die bibliographische, systematische Literaturrecherche (Stand: 17.06.2024), eine umfassende Recherche in Studienregistern (Stand: 17.06.2024) und die ausführliche Sichtung der Studien des pharmazeutischen Unternehmers (Stand: 17.06.2024) 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 Zulassungsstudie. 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 PFIC ab einem Alter von 3 Monaten | A1: Patienten ohne PFIC ab einem Alter von 3 Monaten |
| Indikation | E2: PFIC | A2: Nicht PFIC |
| 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 |

| | | |
|--|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • 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 |
| <p>A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p> <p>Studiendauer und Vergleichstherapie: Es erfolgte keine Einschränkung hinsichtlich der Studiendauer und hinsichtlich der Vergleichstherapie.</p> | | |

Patientenpopulation

Maralixibat ist zugelassen zur Behandlung von Patienten mit PFIC ab einem Alter von 3 Monaten.[5] Dies entspricht der bewertungsrelevanten Zielpopulation.

Intervention / Vergleichstherapie

Die zu untersuchende Intervention ist Maralixibat (LIVMARLI®) mit einer empfohlenen Zieldosis von 570 µg/kg zweimal täglich. Die Startdosis beträgt 285 µg/kg einmal täglich und

die Dosis kann nach 1-2 Wochen auf 285 µg/kg zweimal täglich (morgens und abends) erhöht werden. Nach 1-2 Wochen kann die Dosis, falls klinisch angezeigt, je nach Verträglichkeit auf 570 µg/kg zweimal täglich gesteigert werden.[5] Die Dosis von Maralixibat von 570 µg/kg/Tag (freie Base) entspricht dabei der Dosis von Maralixibat-Chlorid von 600 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 MRX-502 erhoben wurden, 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 randomisierte, kontrollierte, klinische Studie.

Folgende patientenrelevante Endpunkte wurden in der RCT MRX-502 erhoben und werden im Dossier dargestellt:

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität:

- Pruritus (ITT-Analyseset)
 - mittlerer 4-Wöchentlicher ItchRO(Obs)-Schweregrad-Score (morgentlich, abendlich, tägliches Maximum) – ITT-Population

- mittlerer 4-Wöchentlicher morgendlicher ItchRO(Obs)-Schweregrad-Score – Itch Responder - ITT Population
- Klinische Kratzskala (CSS) – ITT-Population
- Leberfunktion – sBA und Gesamtbilirubin (ergänzend)
- Körperliche Entwicklung (ITT-Analyseset)
 - Größe-z-Score – ITT-Population
 - Gewicht-z-Score – ITT-Population
- Eindruck des Schweregrads (ITT-Analyseset)
 - Patienten-Eindruck des Schweregrads – PIS – ITT-Population
 - Betreuer-Eindruck des Schweregrads – CIS – ITT-Population
- Schlafstörungsscore (Sleep disturbance score, EDQ (Obs)) - 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)

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 der PFIC.[6-8] Kinder mit PFIC zeigen in den ersten drei Lebensmonaten häufig Gelbsucht und quälenden Pruritus.[6, 9] Pruritus tritt bei den meisten Patienten auf und ist bei den meisten Patienten schwerwiegend.[10] Pruritus wird als das quälendste Symptom im Zusammenhang mit PFIC angegeben und ist stark beeinträchtigend. Pruritus führt häufig zu Schlafstörungen, Müdigkeit, Reizbarkeit, kutaner Selbstverstümmelung, schlechter Aufmerksamkeit und schlechter Schulleistung sowie einer Beeinträchtigung der Lebensqualität. Der Pruritus kann so quälend sein, dass er häufig sogar ein Grund für Lebertransplantation ist.[8, 11, 12] Der Morbiditätsendpunkt Pruritus ist daher von großer 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.[13] 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 PFIC und wird als besonders belastend empfunden.[6-8, 10, 14] Die vom Patienten bzw. von der betreuenden Person wahrgenommene Änderung des Juckreizes ist daher patientenrelevant.

Ein beeinträchtigtes **Wachstum** und Gedeihstörungen werden häufig bei Patienten mit PFIC berichtet. Sie sind entweder durch die Grunderkrankung genetisch determiniert oder stehen im Zusammenhang mit der progredienten Lebererkrankung und den Folgeschäden einer Leberzirrhose wie Appetitlosigkeit, Malabsorption mit Steatorrhoe, Malassimilation und erhöhtem Grundumsatz der erkrankten Patienten. Vor allem die auffällige Störung des Längenwachstums schränkt die Lebensqualität ein.[10, 14] Anthropometrische Parameter sind daher bei PFIC von besonderer Bedeutung und von direkter sowie klinisch-prognostischer Relevanz für die Patienten.

Für den **Patienten-Eindruck des Schweregrads** (Patient Impression of Severity, PIS) lagen keine bewertbaren Daten vor. Da der Endpunkt nicht für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden kann, wird hier nicht weiter zur Operationalisierung und Validität des Endpunkts ausgeführt.

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.

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“. [1] Der Orphan Drug Status wurde am 16.01.2014 von der Europäischen Union (EU)-Kommission der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) anhand der Orphan Designation EU/3/13/1216 für Maralixibat erteilt [2] und bei Zulassung bestätigt. [3],[4]

Im Folgenden werden Ergebnisse aus der Zulassungsstudie dargestellt und beschrieben.

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Maralixibat im Vergleich zu Placebo wird auf Basis der multizentrischen, randomisierten, kontrollierten, doppel-blinden Phase 3 Studie MRX-502 (Evidenzstufe 1b) für Patienten mit progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase bewertet.

Die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens basiert auf der Betrachtung des Zusatznutzens von Maralixibat gegenüber Placebo hinsichtlich der patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte Gesamtüberleben (Overall Survival, OS), Morbidität (Pruritus, körperliche Entwicklung, Eindruck des Schweregrads) und dem Fragebogen Pediatric Quality of Life Inventory sowie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Ableitung der Aussagesicherheit und des Ausmaßes des Zusatznutzens gemäß der in der AM-NutzenV festgelegten Kategorien.

Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens von Maralixibat vs. Placebo auf Endpunktebene

| Endpunktkategorie Endpunkt | Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert Ereignisraten (binäre Endpunkte) | Ergebnissicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|---|---|
| Mortalität | | |
| OS | n.a. 0% vs. 0% | Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen |
| Morbidität | | |
| Pruritus - Veränderung des 4-wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline | Woche 15-26 LS-MWD = -1,20 [-1,73; -0,67] p < 0,0001 SMD = -1,13 [-1,66; -0,60] Woche 1-26 LS-MWD = -1,10 [-1,56; -0,64] p < 0,0001 SMD = -1,18 [-1,72; -0,65] | Hinweis / Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich |
| Pruritus - Veränderung des 4-wöchentlichen abendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline | Woche 15-26 LS-MWD = -1,16 [-1,69; -0,63] p < 0,0001 SMD = -1,08 [-1,61; -0,56] Woche 1-26 LS-MWD = -1,04 [-1,51; -0,57] p < 0,0001 SMD = -1,10 [-1,63; -0,58] | |
| ItchRO(Obs)-Ansprechen | RR = 2,47 [1,29; 4,72]; p = 0,0023 63,6% vs. 25,8% | |
| Morgendlicher ItchRO(Obs)-Schweregrad-Score ≤1 für >50% des Zeitraums | Woche 15-26 RR = 2,05 [1,22; 3,44]; p = 0,0037 72,7% vs. 35,5% | |
| Mittlerer morgendlicher ItchRO(Obs)-Schweregrad-Score ≤1 zu Woche 26 | RR = 3,15 [1,34; 7,38]; p = 0,0028 54,5% vs. 16,1% | |
| Anteil der Tage mit einem Wert von ≤1 Punkt im ItchRO(Obs) in der Erhebung am Morgen | RR = 2,01 [1,92; 2,10]; p < 0,0001 64,2% vs. 31,9% | |
| Anzahl Tage mit morgendlichem ItchRO(Obs)-Schweregrad-Score ≤1 über die letzten 84 Studientage | LS-MWD = 28,49 [13,11; 43,87] p = 0,0005 SMD = 0,92 [0,40; 1,43] | |
| Klinische Kratzskala | Woche 15-26 LS-MWD = -1,13 [-1,65; -0,60] p < 0,0001 SMD = -1,06 [-1,59; -0,54] | |
| Veränderung des morgendlichen EDQ(Obs) Juckreiz-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline | Woche 15-26 LS-MWD = -1,10 [-1,72; -0,47] p = 0,0009 SMD = -0,96 [-1,53; -0,39] | |

| Endpunktkategorie Endpunkt | Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert Ereignisraten (binäre Endpunkte) | Ergebnissicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|---|---|
| Veränderung des abendlichen EDQ(Obs) Juckreiz-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline | Woche 15-26 LS-MWD = -0,96 [-1,57; -0,34] p = 0,0029 SMD = -0,85 [-1,41; -0,29] | |
| Verbesserung im Schlafstörungsscore (EDQ(Obs)) | Woche 15-26 RR = 1,44 [1,04; 2,01], p = 0,0270 88,9% vs. 61,5% | Hinweis / Zusatznutzen mit Ausmaß gering |
| Körperliche Entwicklung anhand Größe-z-Score - Veränderung gegenüber Baseline | Woche 18-26 LS-MWD = 0,21 [-0,04; 0,45] p = 0,0939 SMD = 0,42 [-0,08; 0,92] | Kein Zusatznutzen belegt |
| Körperliche Entwicklung anhand Gewicht-z-Score - Veränderung gegenüber Baseline | Woche 18-26 LS-MWD = 0,23 [0,01; 0,44] p = 0,0391 SMD = 0,53 [0,02; 1,03] | Kein Zusatznutzen belegt |
| Betreuer-Eindruck des Schweregrads - Veränderung gegenüber Baseline | Woche 18-26 LS-MWD = -1,24 [-1,79; -0,69] p < 0,0001 SMD = -1,16 [-1,71; -0,61] | Hinweis / Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | |
| Pediatric Quality of Life Inventory - Veränderung des Gesamtscores gegenüber Baseline | Woche 18-26 LS-MWD = 3,95 [-5,48; 13,37] p = 0,4049 SMD = 0,22 [-0,30; 0,73] | Kein Zusatznutzen belegt |
| Pediatric Quality of Life Inventory - Veränderung des Scores der multidimensionalen Fatigue-Skala gegenüber Baseline | Woche 18-26 LS-MWD = 9,98 [1,61; 18,34] p = 0,0208 SMD = 0,76 [0,11; 1,41] | Kein Zusatznutzen belegt |
| Sicherheit und Verträglichkeit | | |
| Zeit bis zum ersten UE | RR = 1,03 [0,95; 1,13], p = 0,3022 100,0% vs. 96,8% | ergänzend dargestellt |
| Zeit bis zum ersten SUE | RR = 0,94 [0,20; 4,31], p = 0,9364 9,1% vs. 9,7% | Kein geringerer oder größerer Schaden |
| Zeit bis zum ersten UE, das zum Therapieabbruch führte | RR = 0,94 [0,06; 14,38], p = 0,9644 3,0% vs. 3,2% | Kein geringerer oder größerer Schaden |
| Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) | RR = n.b. 0% vs. 0% | Kein geringerer oder größerer Schaden |
| CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; LS-MWD Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; n.a. nicht anzugeben; n.b. = nicht berechenbar; RR: Relatives Ratio; SMD Standardized Mean Difference; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse | | |

Mortalität

In der klinischen Studie MRX-502 traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

In der für das Anwendungsgebiet relevanten PFIC-Hauptkohorte der klinischen Studie MRX-502 zeigten sich große Vorteile für Patienten mit Maralixibat-Behandlung gegenüber den Patienten in der Kontrollgruppe im Endpunkt **Pruritus**. Im Einzelnen wurden folgende Effekte gezeigt.

In der ITT-Analyse für den primären Zeitraum (Woche 15 bis 26) zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung der Reduktion des 4-wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores unter Maralixibat-Therapie im Vergleich zu Placebo mit einer LS-Mittelwertdifferenz von -1,20 (95% KI [-1,73; -0,67]). Die standardisierte Mittelwertdifferenz lag bei -1,13 (95% KI [-1,66; -0,60]) und damit deutlich im relevanten Bereich. Bereits ab dem Zeitraum der Woche 1 bis 6 und in jedem folgenden Zeitraum zeigte sich ein sehr konsistenter, statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Maralixibat über Placebo. Die LS-Mittelwertdifferenz der mittleren Änderungen zu Baseline über den gesamten Beobachtungszeitraum bestätigen ebenfalls sehr konsistent den statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für Maralixibat über Placebo mit einer SMD von -1,18 (95% KI [-1,72; -0,65]).

Das bestätigt sich auch in der Reduktion des 4-wöchentlichen abendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores für den primären Zeitraum (Woche 15 bis 26) mit einer SMD von -1,08 (95% KI [-1,61; -0,56]) und damit deutlich im relevanten Bereich. Bereits ab dem Zeitraum der Woche 1 bis 6 und in jedem folgenden Zeitraum zeigte sich ein sehr konsistenter, statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Maralixibat über Placebo. Die LS-Mittelwertdifferenz der mittleren Änderungen zu Baseline über den gesamten Beobachtungszeitraum bestätigen ebenfalls sehr konsistent den statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für Maralixibat über Placebo mit einer SMD von -1,10 (95% KI [-1,63; -0,58]).

Auch in der Operationalisierung als Reduktion des 4-wöchentlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores basierend auf dem täglichen Maximum des morgendlichen und abendlichen Scores gegenüber Baseline unter Maralixibat-Therapie im Vergleich zu Placebo bestätigen sich die Vorteile.

Die ItchRO(Obs)-Ansprechrate in der PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population der klinischen Studie MRX-502 betrug bis Woche 26 63,6 % unter Maralixibat und 25,8% unter Placebo. Das relative Risiko betrug 2,47 (95% KI [1,29; 4,72]) und war statistisch signifikant und klinisch relevant.

Zusätzlich wurde als Ansprechen auf die Studienmedikation anhand eines Scores von ≤ 1 für $>50\%$ des Zeitraums betrachtet. Ab dem Zeitraum Woche 7-10 zeigte sich konsistent ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Maralixibat in jedem betrachteten

Zeitintervall mit relativen Risiken im Bereich von 1,88 und 3,09.

Betrachtet man nur den Schweregrad-Score des ItchRO(Obs) ≤ 1 an Woche 26, so liegt der Anteil Ansprecher unter Maralixibat bei 54,5%, unter Placebo bei 16,1%. Das relative Risiko liegt bei 3,15 (95% KI [1,34; 7,38]), ist statistisch signifikant und klinisch relevant und unterstreicht den großen Behandlungseffekt von Maralixibat gegenüber Placebo.

In einer post-hoc durchgeführten Analyse, die in dieser Form im vorherigen Verfahren zu Maralixibat im Anwendungsgebiet Allagile-Syndrom gefordert wurde, wurde der Anteil Tage mit einem Schweregrad-Score von ≤ 1 Punkt im ItchRO(Obs) in der Erhebung am Morgen bewertet. An 64,2% der Tage im Beobachtungszeitraum lag der Score unter Maralixibat bei ≤ 1 Punkt, unter Placebo lag der Anteil bei 31,9%. Das relative Risiko liegt bei 2,01 (95% KI [1,92; 2,10]), ist statistisch signifikant und klinisch relevant und unterstreicht den großen Vorteil von Maralixibat gegenüber Placebo.

In einer weiteren Analyse wurde der Anteil Tage mit einem Schweregrad-Score von ≤ 1 Punkt im ItchRO(Obs) über die letzten 84 Studientage in der Erhebung am Morgen bewertet. Über die 84 letzten Studientage lag der Score im Mittel an 54,8 Tagen unter Maralixibat bei ≤ 1 Punkt, unter Placebo im Mittel an 26,3 Tagen. Die LS-Mittelwertdifferenz lag bei 28,5 (95% KI [13,11; 43,87]), die SMD bei 0,92 (95% KI [0,40; 1,43]) und ist statistisch signifikant sowie klinisch relevant und unterstreicht den großen Vorteil von Maralixibat gegenüber Placebo.

Für die Veränderung des Scores der klinischen Kratzskala (CSS) gegenüber Baseline zeigen sich statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile zu Gunsten von Maralixibat zu jedem Erhebungszeitpunkt ab Woche 6 und auch im Zeitintervall von Woche 18 bis 26. Im Zeitintervall von Woche 18 bis 26 ergab sich eine SMD von -1,06 (95% KI [-1,59; -0,54]) und damit ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Maralixibat über Placebo. Auch über den gesamten Zeitverlauf zeigt sich die LS-Mittelwertdifferenz mittels MMRM von -0,92 (95% KI [-1,33; -0,51]) und einer SMD von -1,10 (95% KI [-1,62; -0,57]) als statistisch signifikant und klinisch relevant zum Vorteil von Maralixibat im Vergleich zu Placebo.

Im Endpunkt Veränderung des morgendlichen EDQ(Obs) Juckreiz-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline für den primären Zeitraum (Woche 15 bis 26) zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung der Reduktion unter Maralixibat-Therapie im Vergleich zu Placebo mit einer LS-Mittelwertdifferenz von -1,10 (95% KI [-1,72; -0,47]). Die standardisierte Mittelwertdifferenz lag bei -0,96 (95% KI [-1,53; -0,39]) und damit deutlich im relevanten Bereich. Bereits ab dem Zeitraum der Woche 7 bis 10 und in jedem folgenden Zeitraum zeigte sich ein sehr konsistenter, statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Maralixibat über Placebo. Die LS-Mittelwertdifferenz der mittleren Änderungen zu Baseline über den gesamten Beobachtungszeitraum bestätigen ebenfalls sehr konsistent den statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für Maralixibat über Placebo mit einer SMD von -0,98 (95% KI [-1,55; -0,41]).

Entsprechende konsistente Vorteile zeigen sich auch im Endpunkt Veränderung des abendlichen EDQ(Obs) Juckreiz-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline für den primären

Zeitraum (Woche 15 bis 26) mit einer SMD von -0,85 (95% KI [-1,41; -0,29]). Bereits ab dem Zeitraum der Woche 7 bis 10 und in jedem folgenden Zeitraum zeigte sich ein sehr konsistenter, statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Maralixibat über Placebo.

Als weiteres Symptom sind **Schlafstörungen** omnipräsent. Bezüglich des Schlafstörungsscores (EDQ(Obs)) zeigt sich eine Verbesserung unter Maralixibat für alle Zeiträume ab Woche 7-10 mit statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteilen. Für den Zeitraum von Woche 23 bis 26 lag der Anteil Ansprecher bei 88,9% unter Maralixibat gegenüber 61,5% unter Placebo. Das RR liegt bei 1,44 (95% KI [1,04; 2,01]) und zeigt auch in diesem Score den statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil von Maralixibat im Vergleich zu Placebo.

Einen Schlafstörungsscore (EDQ(Obs)) ≤ 2 zwischen Woche 1 und 26 zeigten 88,9% der Patienten unter Maralixibat und 73,1% unter Placebo. Der Behandlungseffekt in dieser Analyse erreichte keine statistische Signifikanz.

Die Ergebnisse werden unterstützt von den metrischen Analysen für den primären Zeitraum (Woche 15 bis 26) mit einer statistisch signifikanten Veränderung des EDQ(Obs) Schlafstörungs-Scores gegenüber Baseline unter Maralixibat-Therapie im Vergleich zu Placebo mit einer LS-Mittelwertdifferenz von -1,19 (95% KI [-1,78; -0,60]). Die standardisierte Mittelwertdifferenz lag bei -1,09 (95% KI [-1,67; -0,51]) und damit deutlich im relevanten Bereich. Bereits ab dem Zeitraum der Woche 7 bis 10 und in jedem folgenden Zeitraum zeigte sich ein sehr konsistenter, statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Maralixibat über Placebo.

Die **Gallensäure**, gemessen als sBA, spielt als wichtiger Parameter bei der Überwachung des Therapieerfolgs in der Praxis eine große Rolle. In der PFIC-Hauptkohorte der klinischen Studie MRX-502 zeigte sich in der ITT-Analyse für alle betrachteten Zeiträume eine statistisch signifikante Verbesserung der Reduktion des sBA ($\mu\text{mol/l}$) gegenüber Baseline unter Maralixibat-Therapie im Vergleich zu Placebo mit einer LS-Mittelwertdifferenz von -160,40 (95% KI [-220,84; -99,97]). Die standardisierte Mittelwertdifferenz lag bei -1,33 (95% KI [-1,88; -0,78]). Bereits ab dem Zeitraum der Woche 1 bis 6 und in jedem folgenden Zeitraum zeigte sich ein sehr konsistenter, statistisch signifikanter Vorteil für Maralixibat über Placebo. Die LS-Mittelwertdifferenz der mittleren Änderungen zu Baseline über den gesamten Beobachtungszeitraum bestätigen ebenfalls sehr konsistent den statistisch signifikanten Vorteil für Maralixibat über Placebo mit einer SMD von -1,45 (95% KI [-2,01; -0,89]). So lag der Anteil sBA-Ansprecher unter Maralixibat bei 45,5%, unter Placebo bei 6,4%. Das RR lag bei 7,05 (95% KI [1,75; 28,33]) und war statistisch signifikant. Auch für **Bilirubin**, das eine Leberschädigung anzeigen kann, zeigten sich signifikante Unterschiede: abnorme Gesamtbilirubinwerte zum Baseline-Zeitpunkt normalisierten sich bis Woche 26 bei 40 % (10/25) der Patienten unter Maralixibat gegenüber 0 % (0/18) unter Placebo.

Für den Endpunkt **körperliche Entwicklung** anhand Größe-z-Score zeigte sich kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Zeitraum von Woche 18 bis 26 zeigte sich eine LS-Mittelwertdifferenz von 0,21 (95% KI [-0,04; 0,45]). Die SMD lag bei 0,42 (95%

KI [-0,08; 0,92]). Auch in der Veränderung über den gesamten Beobachtungszeitraum zeigten sich keine relevanten Unterschiede mit einer SMD von 0,42 (95% KI [-0,08; 0,92]).

Für den Endpunkt körperliche Entwicklung anhand Gewicht-z-Score zeigte sich kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Zeitraum von Woche 18 bis 26 zeigte sich eine LS-Mittelwertdifferenz von 0,23 (95% KI [0,01; 0,44]). Die SMD lag bei 0,53 (95% KI [0,02; 1,03]). Auch in der Veränderung über den gesamten Beobachtungszeitraum zeigten sich keine relevanten Unterschiede mit einer SMD von 0,42 (95% KI [-0,08; 0,92]).

Für die Bewertung des Patienten-**Eindrucks des Schweregrads** lagen in der PFIC-Hauptkohorte für 4 Patienten der Maralixibat-Gruppe und 5 Patienten der Placebo-Gruppe Daten zum PIS vor. Wegen der kleinen Stichprobengröße war das MMRM nicht schätzbar, da die im statistischen Analyseplan definierten Modelle nicht konvergierten.

Für den Betreuer-Eindruck des Schweregrads zeigte sich in der ITT-Analyse für den Zeitraum (Woche 18 bis 26) eine statistisch signifikante Veränderung gegenüber Baseline unter Maralixibat-Therapie im Vergleich zu Placebo mit einer LS-Mittelwertdifferenz von -1,24 (95% KI [-1,79; -0,69]). Die standardisierte Mittelwertdifferenz lag bei -1,16 (95% KI [-1,71; -0,61]) und damit deutlich im relevanten Bereich. Bereits ab dem Zeitraum der Woche 1 bis 6 und in fast jedem folgenden Zeitraum zeigte sich ein sehr konsistenter, statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Maralixibat über Placebo. Die LS-Mittelwertdifferenz der mittleren Änderungen zu Baseline über den gesamten Beobachtungszeitraum bestätigten ebenfalls sehr konsistent den statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für Maralixibat über Placebo mit einer SMD von -1,20 (95% KI [-1,75; -0,65]).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene **Lebensqualität** wurde anhand des Fragebogens Pediatric Quality of Life Inventory erhoben. In der PFIC-Hauptkohorte der klinischen Studie MRX-502 zeigten sich in der ITT-Analyse für den Zeitraum (Woche 18 bis 26) keine statistisch signifikanten Unterschiede im Gesamtscore des Pediatric Quality of Life Inventory gegenüber Baseline unter Maralixibat-Therapie im Vergleich zu Placebo mit einer LS-Mittelwertdifferenz von 3,95 (95% KI [-5,48; 13,37]). Auch in den Analysen pro Zeitpunkt zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die LS-Mittelwertdifferenz der mittleren Änderungen zu Baseline über den gesamten Beobachtungszeitraum zeigen ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Veränderung des Scores der multidimensionalen Fatigue-Skala gegenüber Baseline lagen nur Daten für 21 von 33 (64%) bzw. 18 von 31 (58%) Patienten vor. Daher ist dieser Score nicht bewertungsrelevant, da Daten für weniger als 70% der Patienten in die Analyse eingeschlossen werden konnten.

Verträglichkeit/Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt "**Unerwünschte Ereignisse**" operationalisiert das Sicherheitsprofil von Maralixibat im Vergleich zu Placebo. Im Endpunkt Unerwünschte Ereignisse zeigten sich keine

statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Maralixibat und Placebo in jeglichen UE, den schwerwiegenden UE und den schweren UE. Therapieabbrüche wegen UE und UE, die zum Tode führten, traten in beiden Behandlungsgruppen während der Studie nicht auf.

In den System Organklassen zeigte sich ein signifikanter Nachteil für Maralixibat für das SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts mit einem RR von 1,96 (95% KI [1,21; 3,17]). Für die übrigen SOC's zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Maralixibat und Placebo. In den Preferred Terms zeigte sich analog zu den SOC ein signifikanter Nachteil für Maralixibat für das PT Diarrhoe mit einem RR von 3,57 (95% KI [1,52; 8,39]). Für die übrigen PT's zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Maralixibat und Placebo.

Es traten keine schwerwiegenden und keine schweren unerwünschten Ereignisse nach MedDRA SOC oder PT mit einer Häufigkeit von über 5% in mindestens eine Gruppe auf.

Auch traten keine Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse auf.

In den UE von speziellem Interesse (UESI) zeigte sich analog zu den SOC's und PT's ein signifikanter Nachteil für Maralixibat für das PT Diarrhoe mit einem RR von 3,76 (95% KI [1,61; 8,78]). Für die übrigen UESI zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Maralixibat und Placebo. In den schwerwiegenden UESI (SUESI) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Insgesamt traten zwei SUESI auf, ein Ereignis in der Maralixibat-Gruppe (erhöhtes Bilirubin), ein Ereignis in der Placebo-Gruppe (Mängel der fettlöslichen Vitamine). Schwere UESI traten in der klinischen Studie MRX-502 nicht auf.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für den Endpunkt **Gesamtüberleben** wurden in der RCT MRX-502 keine Todesfälle berichtet.

Beim Endpunkt **Morbidität** zeigen sich in der RCT MRX-502 statistisch signifikante und deutlich klinisch relevante Vorteile von Maralixibat gegenüber Placebo. Hervorzuheben ist hierbei insbesondere der Behandlungseffekt auf den Pruritus, der in verschiedenen Operationalisierungen die Hauptanalyse bestätigt. Auch die Schlafstörungen können statistisch signifikant und klinisch relevant verringert werden. Der Betreuer-Eindruck des Schweregrads, insbesondere in der sehr vulnerablen Population der Kinder, zeigt statistisch signifikante und deutlich klinisch relevante Vorteile von Maralixibat gegenüber Placebo.

In der klinischen Studie MRX-502 zeigten sich keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Maralixibat gegenüber Placebo in den Endpunkten zur **Lebensqualität**. Auch im **Sicherheitsprofil** zeigen sich in den Hauptkategorien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Maralixibat und Placebo. Es traten ähnlich wenige Ereignisse auf, die als schwer oder schwerwiegend eingestuft wurden. Das gute Sicherheitsprofil zeigt sich auch

dadurch, dass trotz erhöhter Raten an gastrointestinalen Ereignissen kein Patient die Studienmedikation wegen UE vorzeitig abgebrochen hat.

Unter Beachtung der Schwere der Erkrankung sowie der mangelnden Therapieoptionen verbunden mit dem dringenden Therapiebedarf und den Behandlungszielen für Patienten mit PFIC und mit den dargestellten deutlichen Vorteilen von Maralixibat in der Morbidität bei stabiler Lebensqualität im Vergleich zu Placebo wird die Feststellung eines Zusatznutzens von Maralixibat durch die Bewertung der Verträglichkeit nicht infrage gestellt und nicht eingeschränkt.

Für Patienten im Alter bis 12 Monate liegt Evidenz der offenen, einarmigen klinischen Studie MRX-801 vor. Die Ergebnisse zur klinischen Kratzskala und zum sBA geben Anhaltspunkte, dass die Wirksamkeit der älteren Kinder auf diese Altersgruppe übertragen werden können. Auch das Sicherheitsprofil war vergleichbar.

In der Gesamtschau ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen für Maralixibat zur Behandlung von Patienten mit progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase ab einem Alter von 3 Monaten auf Basis der RCT MRX-502 im Vergleich zu Placebo.

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 beobachtendem Abwarten hat. Die dabei zu untersuchende Patientenpopulation (Zielpopulation) umfaßt Patienten mit progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase (PFIC) ab einem Alter von 3 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 16.01.2014 von der Europäischen Union (EU)-Kommission der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) anhand der Orphan Designation EU/3/13/1216 für Maralixibat erteilt [2] und bei Zulassung bestätigt.[3],[4]

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 PFIC ab einem Alter von 3 Monaten.[5] Dies entspricht der bewertungsrelevanten Zielpopulation.

Intervention / Vergleichstherapie

Die zu untersuchende Intervention ist Maralixibat (LIVMARLI®) mit einer empfohlenen Zieldosis von 570 µg/kg zweimal täglich. Die Startdosis beträgt 285 µg/kg einmal täglich und die Dosis kann nach 1-2 Wochen auf 285 µg/kg zweimal täglich (morgens und abends) erhöht werden. Nach 1-2 Wochen kann die Dosis, falls klinisch angezeigt, je nach Verträglichkeit auf 570 µg/kg zweimal täglich gesteigert werden.[5] Die Dosis von Maralixibat von 570 µg/kg/Tag (freie Base) entspricht dabei der Dosis von Maralixibat-Chlorid von 600 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 MRX-502 erhoben wurden, 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 4-3 (insbesondere Patientenpopulation (vorliegendes zugelassenes Anwendungsgebiet), Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientyp, Studiendauer und Dokumentationstyp:

Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen

| Kriterium | Einschlussgrund | Ausschlussgrund |
|------------|--|--|
| Population | E1: Patienten mit PFIC ab einem Alter von 3 Monaten | A1: Patienten ohne PFIC ab einem Alter von 3 Monaten |
| Indikation | E2: PFIC | A2: Nicht PFIC |
| Endpunkte | E3: Patientenrelevante Endpunkte wie Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität (z. B. medianes Gesamtüberleben (OS)) • Morbidität (z. B. Lebertransplantation, Pruritus) | A3: Keine patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder der Verträglichkeit herangezogen werden können |

| | | |
|--|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • 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 |
| <p>A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p> <p>Studiendauer und Vergleichstherapie: Es erfolgte keine Einschränkung hinsichtlich der Studiendauer und hinsichtlich der Vergleichstherapie.</p> | | |

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 17.06.2024. 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.[15] 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/arsneimittel-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 17.06.2024 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 17.06.2024 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 17.06.2024 eine Handrecherche auf der Homepage des G-BA (www.g-ba.de) mit den Begriffen „PFIC“ und „progressive familiäre intrahepatische Cholestase“ 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 MX-502 wird anhand der Items 2b bis 14b des CONSORT-Statements vorgenommen.

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 MRX-502 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 (1 – 6 Jahre; 6 – <13 Jahre; 13 – <18 Jahre)
 - Geschlecht (männlich, weiblich)
 - Ethnische Herkunft (Amerikanischer oder Alaska Ureinwohner; Asiaten; Schwarz; Kaukasier; mehr als eine Herkunft berichtet, nicht berichtet)
 - Ethnie (Hispanisch oder lateinamerikanisch; nicht hispanisch oder lateinamerikanisch; nicht berichtet)
 - Größe z-Score (MW; SD; Median; Min, Max)
 - Gewicht z-Score (MW; SD; Median; Min, Max)
 - Body-Mass-Index z-Score (MW; SD; Median; Min, Max)

- Erkrankungsvorgeschichte und Krankheitscharakteristika zu Baseline
 - PFIC Typ (Genotyp; PFIC2 (ABCB11); nt-PFIC2; BSEP1; BSEP2; t-PFIC2 (BSEP3); PFIC1 (ATP8B1); PFIC3 (ABCB4); PFIC4 (TJP2); PFIC6 (MYO5B); Heterozygote Variante; Keine Variante gefunden)
 - Zeit seit initialer PFC-Diagnose (Monate; MW, SD, SE, Median, Q1, Q3, Min, Max)
 - Baseline UDCA Therapie (Ja; Nein)
 - Baseline Rifampicin Therapie (Ja; Nein)
 - Liver masses detected zu Baseline (Ja; Nein)
 - CSS Score (MW, SD, SE, Median, Q1, Q3, Min, Max)
 - ItchRO(Obs) 4-wöchentlicher Morgen-mittlerer Schweregrad-Score (MW, SD, SE, Median, Q1, Q3, Min, Max)
 - Totale Serum Gallensäure ($\mu\text{mol/L}$; MW, SD, SE, Median, Q1, Q3, Min, Max)
 - Alkaline Phosphatase (U/L; MW, SD, SE, Median, Q1, Q3, Min, Max)
 - Aspartate aminotransferase (U/L; MW, SD, SE, Median, Q1, Q3, Min, Max)
 - Alanine aminotransferase (U/L; MW, SD, SE, Median, Q1, Q3, Min, Max)

- Totales Bilirubin (mg/dL; MW, SD, SE, Median, Q1, Q3, Min, Max)
- Direktes Bilirubin (mg/d; MW, SD, SE, Median, Q1, Q3, Min, Max)
- FGF-19 (pg/mL; MW, SD, SE, Median, Q1, Q3, Min, Max)
- Autotaxin (ng/mL; MW, SD, SE, Median, Q1, Q3, Min, Max)
- C4 (ng/mL; MW, SD, SE, Median, Q1, Q3, Min, Max)
- FIB-4 (MW, SD, SE, Median, Q1, Q3, Min, Max)
- PELDe (MW, SD, SE, Median, Q1, Q3, Min, Max)
- Exposition gegenüber der Studienmedikation
 - Adhärenz gegenüber der Studienmedikation (MW, SD, SE, Median, Q1, Q3, Min, Max, <80%, 80-<90%, 90-100%)

Patientenrelevante Endpunkte

Folgende patientenrelevante Endpunkte wurden in der klinischen Studie MRX-502 erhoben und werden im Dossier dargestellt:

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität:

- Pruritus (ITT-Analyseset)
 - mittlerer 4-Wöchentlicher ItchRO(Obs)-Schweregrad-Score (morgentlich, abendlich, tägliches Maximum) – ITT-Population
 - mittlerer 4-Wöchentlicher morgendlicher ItchRO(Obs)-Schweregrad-Score – Itch Responder - ITT Population
 - Klinische Kratzskala (CSS) – ITT-Population
 - Leberfunktion – sBA und Gesamtbilirubin (ergänzend)
- Körperliche Entwicklung (ITT-Analyseset)
 - Größe-z-Score – ITT-Population
 - Gewicht-z-Score – ITT-Population

- Eindruck des Schweregrads (ITT-Analyseset)
 - Patienten-Eindruck des Schweregrads – PIS – ITT-Population
 - Betreuer-Eindruck des Schweregrads – CIS – ITT-Population
- Schlafstörungsscore (Sleep disturbance score, EDQ (Obs)) - 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)

Patientenrelevanz der Endpunkte

Mortalität: Gesamtüberleben

Operationalisierung und Validität:

Die Mortalität wird anhand der aufgetretenen Todesfälle dargestellt. Die Todesfälle wurden in der klinischen Studie MRX-502 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:

Der Tod stellt ein unmittelbar patientenrelevantes Ereignis dar und Erhebungen zur Mortalität werden sowohl vom G-BA als auch vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als Endpunkt im Rahmen der Nutzenbewertung anerkannt.

Morbidität: Pruritus

Operationalisierung und Validität:

Pruritus wurde in der klinischen Studie MRX-502 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. Für das tägliche Maximum wird der höchste Score des morgendlichen und abendlichen Scores verwendet, der den schlimmsten Juckreiz innerhalb der letzten 24 Stunden abbildet. Wird einer der beiden Scores nicht innerhalb des erlaubten Zeitfensters erhoben, wird der andere berichtete Score als Tagesscore verwendet.

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] und in der Bewertung bei ALGS vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt.[18] Die Erhebung der klinischen 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.[19] 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, 20]

Ergänzend werden die Ergebnisse der klinischen Studie MRX-502 zur **Leberfunktion** anhand der Gallensäuren im Serum (Serum bile acids, sBA) sowie dem Gesamtbilirubin dargestellt. Die sBA wurden während der Studie als Cholestase-Biomarker zu Baseline, zu den Wochen 2, 6, 10, 14, 18, 22 und 26 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). Gesamtbilirubin wurde während der Studie im Rahmen der klinischen Chemie zum Screening, zu Baseline, zu den Wochen 2, 6, 10, 14, 18, 22 und 26 als Laboranalysen erhoben.

Patientenrelevanz:

Pruritus ist ein klinisches Begleitsymptom der Cholestase, einer hepatischen Manifestation der PFIC.[6-8] Kinder mit PFIC zeigen in den ersten drei Lebensmonaten häufig Gelbsucht und quälenden Pruritus.[6, 9] Pruritus tritt bei den meisten Patienten auf und ist bei den meisten Patienten schwerwiegend.[10] Pruritus wird als das quälendste Symptom im Zusammenhang mit PFIC angegeben und ist stark beeinträchtigend. Pruritus führt häufig zu Schlafstörungen, Müdigkeit, Reizbarkeit, kutaner Selbstverstümmelung, schlechter Aufmerksamkeit und schlechter Schulleistung sowie einer Beeinträchtigung der Lebensqualität. Der Pruritus kann so quälend sein, dass er häufig sogar ein Grund für Lebertransplantation ist.[8, 11, 12] Der Morbiditätsendpunkt Pruritus ist daher von großer 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.[13] 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 PFIC und wird als besonders belastend empfunden.[6-8, 10, 14] Die vom Patienten bzw. von der betreuenden Person wahrgenommene Änderung des Juckreizes ist daher patientenrelevant.

Morbidität: Körperliche Entwicklung

Operationalisierung und Validität:

Die Körperliche Entwicklung wurde in der klinischen Studie MRX-502 anhand des Größe- und des Gewicht-z-Scores bewertet. Körpergröße und -gewicht wurden zu jeder Visite als absolute Zahlen erhoben und dann in einen z-Score für Alter und Geschlecht umgerechnet.

Z-Scores sind ein etabliertes Instrument, um Beeinträchtigungen der körperlichen Entwicklung zu erfassen. Zur Identifikation von Wachstumsstörungen bei PFIC werden Parameter wie Körpergröße und Gewicht oft mit alters- und geschlechtsgemäßen Wachstumstabellen

verglichen. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) veröffentlichte Wachstumsstandards für Kinder auf Datenlage einer multizentrischen Studie. Die einzelnen Wachstumstabellen werden hierbei jeweils in Perzentilen oder z-Scores dargestellt.[21] Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden in der Nutzenbewertung gegenüber absoluten Werten bevorzugt.[22]

Patientenrelevanz:

Ein beeinträchtigt Wachstum und Gedeihstörungen werden häufig bei Patienten mit PFIC berichtet. Sie sind entweder durch die Grunderkrankung genetisch determiniert oder stehen im Zusammenhang mit der progredienten Lebererkrankung und den Folgeschäden einer Leberzirrhose wie Appetitlosigkeit, Malabsorption mit Steatorrhoe, Malassimilation und erhöhtem Grundumsatz der erkrankten Patienten. Vor allem die auffällige Störung des Längenwachstums schränkt die Lebensqualität ein.[10, 14] Anthropometrische Parameter sind daher bei PFIC von besonderer Bedeutung und von direkter sowie klinisch-prognostischer Relevanz für die Patienten.

Morbidität: Eindruck der Änderung

Operationalisierung und Validität:

Anhand des **Betreuer-Eindrucks des Schweregrads** (Caregiver Impression of Severity, CIS) werden in der klinischen Studie MRX-502 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 CIS wurde während der Studie zu Woche 4, 6, 10, 14, 18, 22 und 26 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. [23, 24]

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.[13] 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 PFIC und wird als besonders belastend empfunden.[6-8, 10, 14] Die vom Patienten bzw. von der betreuenden Person wahrgenommene Änderung des Juckreizes ist daher patientenrelevant.

Für den **Patienten-Eindruck des Schweregrads** (Patient Impression of Severity, PIS) lagen keine bewertbaren Daten vor. Da der Endpunkt nicht für die Herleitung des Zusatznutzens

herangezogen werden kann, wird hier nicht weiter zur Operationalisierung und Validität des Endpunkts ausgeführt.

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.[25] 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 MRX-502 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 4, 6, 10, 14, 18, 22 und 26. 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.

Unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung und Validität:

Unerwünschten Ereignisse (UE) wurden in der klinischen Studie MRX-502 als während der Behandlung auftretende UE (treatment-emergent adverse events, TEAE) erfasst, also als UE, die ab der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten, bis maximal sieben Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation (für Patienten, die nicht an der Langzeitsicherheitsstudie teilnahmen) oder bis Woche 26 / Ende der Behandlung (für Patienten, die an der Langzeitsicherheitsstudie teilnahmen). Für Patienten mit einer Unterbrechung oder Beendigung der Studienmedikation von mehr als sieben Tagen berücksichtigt die Definition der während der Behandlung auftretenden UE sowohl das Datum der letzten Dosis vor Unterbrechung der Studienmedikation als auch die tatsächliche Dosis. 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.[26]

Statistische Methoden

Für die Endpunkte in den Domänen Morbidität und Lebensqualität wurden die Analysen nach dem ITT-Prinzip ausgewertet.

Die Analysen für die Endpunkte in den Domänen Mortalität und unerwünschten Ereignisse basieren auf der Sicherheitspopulation.

Analyse metrisch skaliierter Endpunkte

Für die Veränderung gegenüber Baseline wird für jede Behandlungsgruppe der Mittelwert mit SD zu Baseline und der kleinste-Quadrate Mittelwert (LS-MW, least-squares Mittelwert) mit SE zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt gegenüber Baseline angegeben. Die beiden Behandlungen MRX und Placebo wurden anhand eines gemischten Modells mit Meßwiederholungen (MMRM) den festen kategoriellen Effekten Behandlungsgruppe, Zeitpunkt und Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt und den kontinuierlichen festen Kovariaten mittlerer Baseline-Score und Interaktion zwischen Baseline-Score und Zeitpunkt verglichen. Für die PFIC-Hauptkohorte wurde zusätzlich noch die kategorielle Kovariate PFIC-Typ im Modell berücksichtigt. Für den Vergleich der Behandlungsgruppen werden der Mittelwertdifferenz mit 95% Konfidenz-Intervall und der p-Wert für den Behandlungseffekt aus dem MMRM sowie die Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) dargestellt.

Als Schätzer für den Effekt über den gesamten Studienverlauf werden die entsprechenden Schätzer für die Veränderung zu Baseline für beide Behandlungsgruppen und die Differenz zwischen den Gruppen analog dargestellt.

Analyse binärer Endpunkte

Für die binären Endpunkte werden jeweils die Anzahl der Patienten in den Behandlungsgruppen und die Anzahl und der Anteil Patienten mit Response dargestellt. Zur Bewertung des Effektes werden OR, RR und RD mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen sowie die p-values des Cochran-Mantel-Haenzel-Tests und des exakten Tests von Barnard gezeigt.

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

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.

(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.

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

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.

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 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).[27-30] 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.*

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.

¹² Schöttker B, Lüthmann 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.

- *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).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Trifft nicht zu.

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 4-4: 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 |
|---|----------------------------|-------------------|--|--|--|
| MRX-502 | ja | ja | abgeschlossen | <u>Randomisierte Phase:</u> 26 Wochen, 1:1, doppelblind, Placebo-kontrolliert Datenschnitt finale Analyse: 14. Oktober 2022 | Gesamtpopulation (full cohort) ^a : Gesamt: n = 93 MRX: n = 47 Placebo: n = 46 PFIC-Hauptkohorte (PFIC cohort, im Dossier dargestellte Population) ^b : Gesamt: n = 64 MRX: n = 33 Placebo: n = 31 nt-BSEP-Kohorte (primary cohort) ^c : Gesamt: n = 31 MRX: n = 14 Placebo: n = 17 |
| ^a Gesamtpopulation: Alle eingeschlossenen Patienten, enthält die Patienten der PFIC Hauptkohorte und nt-BSEP-Kohorte und zusätzlich Patienten, die nicht gesichert der PFIC Hauptkohorte angehören. ^b PFIC Hauptkohorte: Patienten mit PFIC1, nr-PFIC2, PFIC3, PFIC4 oder PFIC6 (alle bekannten und etablierten Genotypen außer t-PFIC2 und Patienten mit Heterozygose, Patienten mit niedrigem oder fluktuierendem sBA, Patienten mit früherer Operation zur Behandlung der PFIC oder Patienten ohne etablierter Variante verknüpft mit der PFIC Erkrankung. ^c nt-BSEP-Kohorte: Alle nt-PFIC2 Patienten (alle nt-PFIC2, außer Patienten mit nt-PFIC2 mit Heterozygose, Patienten mit niedrigem oder fluktuierendem sBA, oder Patienten mit früherer Operation zur Behandlung der PFIC) Diese Population war die primäre Analysepopulation im klinischen Studienreport [31]. | | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-4 bilden den Stand zum 17.06.2024 ab.

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

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|---------------------------|---|
| MRX-800 | A10 (laufende Studie) |
| MRX-801 | A7 (Open-Label-Studie) |
| MRX-503 | A10 (laufende Studie) |
| LUM001-501 | A7 (Open-Label-Studie) bzw. A5 (Keine Dosierung nach Fachinformation) |
| LUM001-601 | A10 (Studie zurückgezogen) |
| SHP625-306 | A10 (Studie zurückgezogen) |

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.

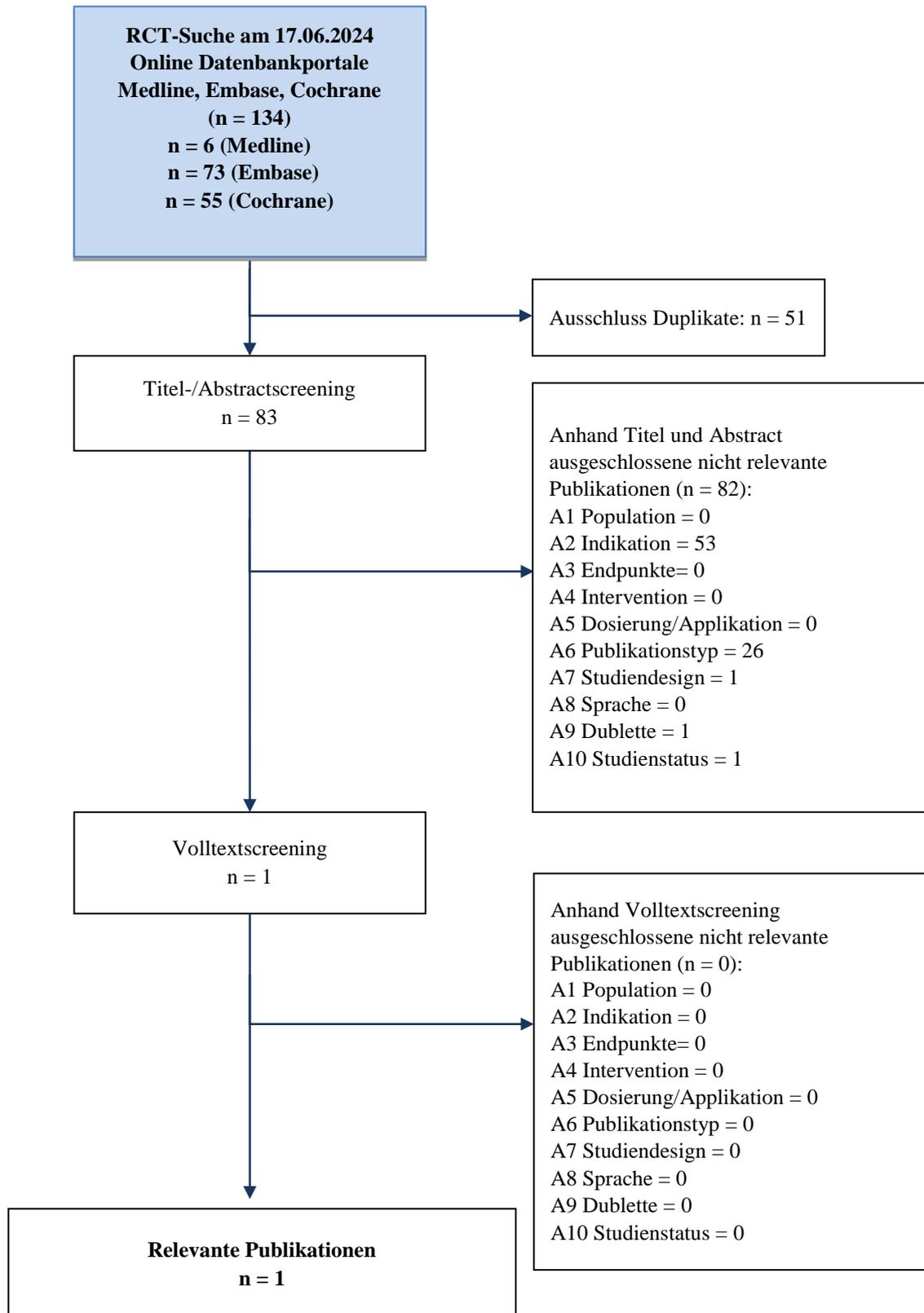


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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: 17.06.2024). Die einzelnen Rechenschritte sind in Anhang 4-A beschrieben.

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 4-4) 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 4-6: 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 Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|---|---|---|---|--|
| MRX-502 | Clinicaltrials.gov: NCT03905330 [32] EU Clinical Trials Register: 2019-001211-22 [33] WHO ICTRP: NCT03905330 [34] PharmNet.Bund: 2019-001211-22 [35] | ja | ja [36] | 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 4-6 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.

Die Angaben in Tabelle 4-6 bilden den Stand zum 17.06.2024 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 Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) 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 4-7: 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 Unternehmers 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 4-7 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.

Es wurden keine RCTs identifiziert (Stand 17.06.2024).

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 4-8: 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 | | | | | | |
| MRX-502 | ja | ja | nein | ja [31] | ja [32-35] | ja [36] |
| aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n) | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| <p>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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> | | | | | | |

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 4-9: 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 |
|---------|---|--|---|---|---|---|
| MRX-502 | Randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase 3 Studie | Patienten ab 12 Monaten bis < 18 Jahren mit progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase (PFIC) | <p>Gesamtpopulation (full cohort)^a: Gesamt: n = 93 MRX: n = 47 Placebo: n = 46</p> <p>PFIC-Hauptkohorte (PFIC cohort, im Dossier dargestellte Population)^b : Gesamt: n = 64 MRX: n = 33 Placebo: n = 31</p> <p>nt-BSEP-Kohorte (primary cohort)^c: Gesamt: n = 31 MRX: n = 14 Placebo: n = 17</p> | <p><u>Randomisierte Phase:</u> 26 Wochen, 1:1, doppelblind, Placebo-kontrolliert</p> <p>Datenschnitt finale Analyse: 14. Oktober 2022</p> | Asien, Europa, Mittlerer Osten, Nordamerika, Süd- und Zentralamerika 07/2019 – 09/2022 | <p><u>Primärer Endpunkt:</u> Mittlere Änderung der des ItchRO(Obs) Schweregrad-Scores zwischen Baseline und Wochen 15-26 unter Verwendung des 4-Wochen-mittleren Scores (ITT-Population)</p> <p><u>Sekundäre und explorative Wirksamkeitsendpunkte:</u> Anteil an Tagen mit Morgen-ItchRO(Obs) Schweregrad-Score ≤ 1 von Baseline zu Woche 6, 7 bis 10, 11 bis 14, 15 bis 18, 19 bis 22, 23 bis 26, und 15 bis 26. Mittlere Änderung von Baseline im mittleren Abend-ItchRO(Obs) Schweregrad- und Häufigkeits-Scores zu Woche 6, 10, 14, 18, 22, 26 und Wochen 15 bis 26 kombiniert. Mittlere Änderung von Baseline im mittleren Morgen-ItchRO(Obs) Schweregrad- und Häufigkeits-</p> |

Scores zu Woche 6, 10, 14, 18, 22 und 26.

Mittlere Änderung von Baseline im total sBA Level zu Woche 2, 6, 10, 14, 18, 22 und 26

Mittlere Änderung von Baseline im leber-assoziierten Labortests (ALT, total und konjugiertes Bilirubin) zu Woche 2, 6, 10, 14, 18, 22 und 26.

Mittlere Änderung von Baseline in Gallensäure Subspecies C4, FGF-19 und Autotaxin zu Woche 6, 10, 18 und 26.

Mittlere Änderung von Baseline in Fibrosis-4 (FIB-4) und AST-zu-Plättchen-Ratio-Index (APRI) zu Woche 2, 6, 10, 14, 18, 22 und 26.

Mittlere Änderung über die Zeit in der Lebensqualität gemessen mittels PedsQL.

Mittlere Änderung von Baseline im mittleren Morgen- ItchRO(Pt) Schweregrad- und Häufigkeits-Scores zu Woche 6, 10, 14, 18, 22, 26 und den kombinierten Wochen 15 bis 26.

Mittlere Änderung von Baseline im mittleren Abend- ItchRO(Pt) Schweregrad- und Häufigkeits-Scores zu Woche 6, 10, 14, 18, 22, 26 und den kombinierten Wochen 15 bis 26.

Mittlere Änderung von Baseline im mittleren Morgen-EDQ(Obs) und EDQ(Pt) Schweregrad-Score zu Woche 6, 10, 14, 18, 22, 26 und

den kombinierten Wochen 15 bis 26.

Mittlere Änderung von Baseline im mittleren Abend-EDQ(Obs) und EDQ(Pt) Schweregrad-Score zu Woche 6, 10, 14, 18, 22, 26 und den kombinierten Wochen 15 bis 26.

Mittlere Änderung von Baseline im mittleren Morgen- und Abend-EDQ(Obs) und -EDQ(Pt) "nicht-schwer" Scores zu Woche 6, 10, 14, 18, 22 und 26.

Anteil Patienten mit erhöhter Baseline Leber-Biochemie, deren Leber-Biochemie sich normalisiert zu Woche 2, 6, 10, 14, 18, 22 und 26.

Anteil Patienten, die eine Verbesserung von Baseline im Größen-z-Score oder Gewichts-z-Score haben (Veränderung zu Baseline > 0) zu Woche 2, 4, 6, 10, 14, 18, 22 und 26.

Anteil Patienten in jeder Änderung von Baseline in einer Kategorie des CSS zu Woche 2, 4, 6, 10, 14, 18, 22 und 26.

Anteil Patienten in jeder Änderung von Baseline in einer Kategorie des CIS zu Woche 4, 6, 10, 14, 18, 22 und 26.

Anteil Patienten in jeder Änderung von Baseline in einer Kategorie des PIS zu Woche 4, 6, 10, 14, 18, 22 und 26.

| | |
|--|--|
| | <p>Mittlere Änderung von Baseline im mittleren Schlafscores über die Zeit, basierend auf den Fragen des Schlafs der ItchRO, EDQ und PedsQL Fragebögen.</p> <p><u>Sicherheit</u> UE SUE Milde, moderate und schwere UE Studienabbruch bzw. Therapieunterbrechung aufgrund eines UE Veränderungen in den Laborparametern Untersuchungen der Vitalfunktion und körperlichen Untersuchung</p> |
| <p>^a Gesamtpopulation: Alle eingeschlossenen Patienten, enthält die Patienten der PFIC Hauptkohorte und nt-BSEP-Kohorte und zusätzlich Patienten, die nicht gesichert der PFIC Hauptkohorte angehören.</p> <p>^b PFIC Hauptkohorte: Patienten mit PFIC1, nr-PFIC2, PFIC3, PFIC4 oder PFIC6 (alle bekannten und etablierten Genotypen außer t-PFIC2 und Patienten mit Heterozygose, Patienten mit niedrigem oder fluktuierendem sBA, Patienten mit früherer Operation zur Behandlung der PFIC oder Patienten ohne etablierter Variante verknüpft mit der PFIC Erkrankung.</p> <p>^c nt-BSEP-Kohorte: Alle nt-PFIC2 Patienten (alle nt-PFIC2, außer Patienten mit nt-PFIC2 mit Heterozygose, Patienten mit niedrigem oder fluktuierendem sBA, oder Patienten mit früherer Operation zur Behandlung der PFIC) Diese Population war die primäre Analysepopulation im klinischen Studienreport [31].</p> | |

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

| Studie | MRX | Placebo/ Standard of Care ^c | <i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i> |
|---|---|---|---|
| MRX-502 | Randomisierte Phase (Woche 1 – 26): <u>Dosiseskalation:</u> Woche 1: MRX-Chlorid, 150 µg/kg/Tag BID Woche 2: MRX-Chlorid, 300 µg/kg/Tag BID Woche 3: MRX-Chlorid, 450 µg/kg/Tag BID Woche 4: MRX-Chlorid, 600 µg/kg/Tag BID <u>Stabile Dosis:</u> Woche 4 bis 26: MRX- Chlorid, 600 µg/kg/Tag BID | Randomisierte Phase (Woche 1 – 26): <u>Dosiseskalation:</u> Woche 1: Placebo, 150 µg/kg/Tag BID Woche 2: Placebo, 300 µg/kg/Tag BID Woche 3: Placebo, 450 µg/kg/Tag BID Woche 4: Placebo, 600 µg/kg/Tag BID <u>Stabile Dosis:</u> Woche 4 bis 26: Placebo, 600 µg/kg/Tag BID | <i>Einnahme der Studienmedikation:</i> 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. |
| ADE = Nachmittagsdosiseskalation (<i>afternoon dose escalation</i>); BID = zweimal täglich; MRX = Maralixibat-Chlorid Quellen: MRX-502 Studienbericht [31] | | | |

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie MRX-502 | PFIC Hauptkohorte | | | nt-BSEP- Kohorte | | |
|-------------------------------------|-----------------------|-------------------|------------------|-----------------------|-------------------|------------------|
| | Maralixibat (N=33) | Placebo (N=31) | Gesamt (N=64) | Maralixibat (N=14) | Placebo (N=17) | Gesamt (N=31) |
| Alter in Jahren^a | | | | | | |
| Mittelwert | 4.9 | 4.4 | 4.6 | 6.3 | 4.2 | 5.1 |
| SD (SE) | 4.10 (0.71) | 3.61 (0.65) | 3.85 (0.48) | 5.24 (1.40) | 3.56 (0.86) | 4.45 (0.80) |
| Median | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 4.0 | 3.0 | 3.0 |
| Q1, Q3 | 2.0, 7.0 | 1.0, 7.0 | 1.0, 7.0 | 3.0, 11.0 | 1.0, 7.0 | 1.0, 8.0 |
| Min, Max | 1, 15 | 1, 13 | 1, 15 | 1, 15 | 1, 13 | 1, 15 |
| Alterskategorien^a | | | | | | |
| 1 to <6 Jahre | 22 (66.7) | 19 (61.3) | 41 (64.1) | 9 (64.3) | 11 (64.7) | 20 (64.5) |
| 6 bis <13 Jahre | 8 (24.2) | 11 (35.5) | 19 (29.7) | 2 (14.3) | 5 (29.4) | 7 (22.6) |
| 13 bis 18 Jahre | 3 (9.1) | 1 (3.2) | 4 (6.3) | 3 (21.4) | 1 (5.9) | 4 (12.9) |
| Geschlecht | | | | | | |
| Männlich | 17 (51.5) | 13 (41.9) | 30 (46.9) | 7 (50.0) | 6 (35.3) | 13 (41.9) |
| Weiblich | 16 (48.5) | 18 (58.1) | 34 (53.1) | 7 (50.0) | 11 (64.7) | 18 (58.1) |
| Ethnische Herkunft | | | | | | |

| | | | | | | |
|--|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Amerikanische oder Alaska Ureinwohner | 3 (9.1) | 4 (12.9) | 7 (10.9) | 3 (21.4) | 3 (17.6) | 6 (19.4) |
| Asiaten | 3 (9.1) | 0 | 3 (4.7) | 0 | 0 | 0 |
| Schwarz | 1 (3.0) | 2 (6.5) | 3 (4.7) | 1 (7.1) | 2 (11.8) | 3 (9.7) |
| Kaukasier | 24 (72.7) | 19 (61.3) | 43 (67.2) | 9 (64.3) | 9 (52.9) | 18 (58.1) |
| Mehr als eine Herkunft berichtet | 2 (6.1) | 4 (12.9) | 6 (9.4) | 1 (7.1) | 2 (11.8) | 3 (9.7) |
| Nicht berichtet | 0 | 2 (6.5) | 2 (3.1) | 0 | 1 (5.9) | 1 (3.2) |
| Ethnie | | | | | | |
| Hispanisch oder Lateinamerikanisch | 16 (48.5) | 13 (41.9) | 29 (45.3) | 9 (64.3) | 7 (41.2) | 16 (51.6) |
| Nicht hispanisch oder Lateinamerikanisch | 17 (51.5) | 16 (51.6) | 33 (51.6) | 5 (35.7) | 9 (52.9) | 14 (45.2) |
| Nicht berichtet | 0 | 2 (6.5) | 2 (3.1) | 0 | 1 (5.9) | 1 (3.2) |
| Region | | | | | | |
| Asien | 2 (6.1) | 0 | 2 (3.1) | 0 | 0 | 0 |
| Europa | 7 (21.2) | 7 (22.6) | 14 (21.9) | 3 (21.4) | 5 (29.4) | 8 (25.8) |
| Mittlerer Osten | 5 (15.2) | 5 (16.1) | 10 (15.6) | 1 (7.1) | 0 | 1 (3.2) |
| Nordamerika | 9 (27.3) | 12 (38.7) | 21 (32.8) | 6 (42.9) | 9 (52.9) | 15 (48.4) |
| Süd- und Mittelamerika | 10 (30.3) | 7 (22.6) | 17 (26.6) | 4 (28.6) | 3 (17.6) | 7 (22.6) |
| Größe z-score^b | | | | | | |
| N | 33 | 31 | 64 | 14 | 17 | 31 |
| Mittelwert | -2.081 | -2.064 | -2.073 | -1.964 | -2.191 | -2.088 |
| SD (SE) | 1.2924 (0.2250) | 1.4798 (0.2658) | 1.3752 (0.1719) | 1.3882 (0.3710) | 1.4149 (0.3432) | 1.3842 (0.2486) |
| Median | -1.961 | -2.335 | -2.034 | -1.979 | -2.337 | -2.056 |
| Q1, Q3 | -2.828, - 1.189 | -3.368, - 0.961 | -3.059, - 1.123 | -2.580, - 1.057 | -3.389, - 1.812 | -3.249, - 1.057 |
| Min, Max | -4.92, 0.67 | -4.54, 0.88 | -4.92, 0.88 | -4.92, 0.67 | -4.15, 0.76 | -4.92, 0.76 |
| Gewicht z-score^b | | | | | | |
| N | 33 | 31 | 64 | 14 | 17 | 31 |
| Mittelwert | -1.752 | -1.283 | -1.525 | -1.526 | -1.242 | -1.370 |
| SD (SE) | 1.2925 (0.2250) | 1.3251 (0.2380) | 1.3193 (0.1649) | 1.3796 (0.3687) | 1.4962 (0.3629) | 1.4281 (0.2565) |
| Median | -1.464 | -1.090 | -1.313 | -1.430 | -1.090 | -1.231 |
| Q1, Q3 | -2.454, - 0.946 | -2.259, - 0.327 | -2.396, - 0.703 | -1.748, - 1.171 | -2.084, - 0.648 | -1.989, - 0.682 |
| Min, Max | -5.08, 1.01 | -3.88, 1.46 | -5.08, 1.46 | -5.08, 1.01 | -3.88, 1.46 | -5.08, 1.46 |
| BMI z-score^b | | | | | | |
| N | 33 | 31 | 64 | 14 | 17 | 31 |
| Mittelwert | -0.451 | 0.142 | -0.164 | -0.370 | 0.294 | -0.006 |
| SD (SE) | 1.0921 (0.1901) | 1.1275 (0.2025) | 1.1402 (0.1425) | 1.2266 (0.3278) | 1.1837 (0.2871) | 1.2297 (0.2209) |
| Median | -0.531 | 0.110 | -0.308 | -0.497 | 0.248 | 0.109 |
| Q1, Q3 | -0.884, 0.330 | -0.645, 1.057 | -0.791, 0.581 | -0.821, 0.335 | -0.568, 1.087 | -0.753, 1.016 |
| Min, Max | -3.55, 1.87 | -2.64, 2.34 | -3.55, 2.34 | -3.55, 1.87 | -2.64, 2.34 | -3.55, 2.34 |
| <p>BMI=body mass index; PFIC=Progressive Familiäre Intrahepatische Cholestase; SD=Standardabweichung; SE=Standardfehler des Mittelwerts; Q1=25% Perzentil; Q3=75% Perzentil.</p> <p>^a Alter zu Baseline.</p> <p>^b Größe, Gewicht und BMI z-Scores basieren auf dem Geschlecht und Alter zu Baseline. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) Größen-Charts wurden für die Berechnung des z-Scores für Patienten im Alter von <24 Monaten verwendet. Für Patienten im Alter ab 24 Monaten wurden die Größen-Charts des Center for Disease Control (CDC) verwendet.</p> | | | | | | |

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen: Erkrankungsvorgeschichte und Krankheitscharakteristika zu Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie MRX-502 | PFIC Hauptkohorte | | | nt-BSEP-Kohorte | | |
|--|-----------------------|-------------------|------------------|-----------------------|-------------------|------------------|
| | Maralixibat (N=33) | Placebo (N=31) | Gesamt (N=64) | Maralixibat (N=14) | Placebo (N=17) | Gesamt (N=31) |
| PFIC Typ (Genotyp); N(%) | | | | | | |
| PFIC2 (ABCB11) ^b | 14 (42,4) | 17 (54,8) | 31 (48,4) | 14 (100,0) | 17 (100,0) | 31 (100,0) |
| nt-PFIC2 | 14 (42,4) | 17 (54,8) | 31 (48,4) | 14 (100,0) | 17 (100,0) | 31 (100,0) |
| BSEP1 | 2 (6,1) | 6 (19,4) | 8 (12,5) | 2 (14,3) | 6 (35,3) | 8 (25,8) |
| BSEP2 | 12 (36,4) | 11 (35,5) | 23 (35,9) | 12 (85,7) | 11 (64,7) | 23 (74,2) |
| t-PFIC2 (BSEP3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| PFIC1 (ATP8B1) | 7 (21,2) | 6 (19,4) | 13 (20,3) | 0 | 0 | 0 |
| PFIC3 (ABCB4) | 4 (12,1) | 5 (16,1) | 9 (14,1) | 0 | 0 | 0 |
| PFIC4 (TJP2) | 6 (18,2) | 1 (3,2) | 7 (10,9) | 0 | 0 | 0 |
| PFIC6 (MYO5B) | 2 (6,1) | 2 (6,5) | 4 (6,3) | 0 | 0 | 0 |
| Heterozygote Variante ^c | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Keine Variante gefunden | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Zeit seit initialer PFC-Diagnose (Monate)^d | | | | | | |
| Mittelwert | 34,3 | 27,5 | 31,0 | 45,9 | 33,5 | 39,1 |
| SD (SE) | 34,21 (5,95) | 31,28 (5,62) | 32,74 (4,09) | 45,73 (12,22) | 36,64 (8,89) | 40,76 (7,32) |
| Median | 28,0 | 12,0 | 22,0 | 31,5 | 20,0 | 29,0 |
| Q1; Q3 | 12,0; 44,0 | 3,0; 39,0 | 5,5; 40,0 | 12,0; 48,0 | 4,0; 53,0 | 4,0; 53,0 |
| Min; Max | 2; 136 | 1; 109 | 1; 136 | 2; 136 | 1; 109 | 1; 136 |
| Baseline UDCA Therapie; N(%) | | | | | | |
| Ja | 27 (81,8) | 30 (96,8) | 57 (89,1) | 11 (78,6) | 17 (100,0) | 28 (90,3) |
| Nein | 6 (18,2) | 1 (3,2) | 7 (10,9) | 3 (21,4) | 0 | 3 (9,7) |
| Baseline Rifampicin Therapie; N(%) | | | | | | |
| Ja | 18 (54,5) | 15 (48,4) | 33 (51,6) | 6 (42,9) | 9 (52,9) | 15 (48,4) |
| Nein | 15 (45,5) | 16 (51,6) | 31 (48,4) | 8 (57,1) | 8 (47,1) | 16 (51,6) |
| Detektierte Lebermasse zu Baseline; N(%) | | | | | | |
| Ja | 1 (3,0) | 0 | 1 (1,6) | 0 | 0 | 0 |
| Nein | 32 (97,0) | 31 (100,0) | 63 (98,4) | 14 (100,0) | 17 (100,0) | 31 (100,0) |
| CSS Score | | | | | | |
| Mittelwert | 2,8 | 2,6 | 2,7 | 2,8 | 2,5 | 2,6 |
| SD (SE) | 0,74 (0,13) | 0,99 (0,18) | 0,87 (0,11) | 0,80 (0,21) | 0,94 (0,23) | 0,88 (0,16) |
| Median | 3,0 | 3,0 | 3,0 | 3,0 | 3,0 | 3,0 |
| Q1; Q3 | 2,0; 3,0 | 2,0; 3,0 | 2,0; 3,0 | 2,0; 3,0 | 2,0; 3,0 | 2,0; 3,0 |
| Min; Max | 1; 4 | 1; 4 | 1; 4 | 2; 4 | 1; 4 | 1; 4 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie MRX-502 | PFIC Hauptkohorte | | | nt-BSEP-Kohorte | | |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | Maralixibat (N=33) | Placebo (N=31) | Gesamt (N=64) | Maralixibat (N=14) | Placebo (N=17) | Gesamt (N=31) |
| ItchRO(Obs) 4-wöchentlicher Morgen-mittlerer Schweregrad- Score | | | | | | |
| Mittelwert | 2,850 | 2,732 | 2,793 | 2,876 | 2,611 | 2,731 |
| SD (SE) | 0,8763 (0,1525) | 0,8812 (0,1583) | 0,8737 (0,1092) | 0,9123 (0,2438) | 0,8927 (0,2165) | 0,8965 (0,1610) |
| Median | 2,929 | 2,571 | 2,888 | 3,044 | 2,229 | 2,884 |
| Q1; Q3 | 2,271; 3,554 | 1,920; 3,714 | 1,964; 3,615 | 1,829; 3,625 | 1,821; 3,143 | 1,821; 3,625 |
| Min; Max | 1,00; 4,00 | 1,67; 4,00 | 1,00; 4,00 | 1,54; 4,00 | 1,67; 4,00 | 1,54; 4,00 |
| Totale Serum Gallensäure (µmol/L) | | | | | | |
| N | 31 | 31 | 62 | 12 | 17 | 29 |
| Mittelwert | 254,327 | 272,297 | 263,312 | 311,879 | 312,278 | 312,113 |
| SD (SE) | 139,5156 (25,0577) | 147,4035 (26,4745) | 142,6205 (18,1128) | 157,5957 (45,4940) | 151,9863 (36,8621) | 151,5160 (28,1358) |
| Median | 246,033 | 262,093 | 250,456 | 352,459 | 312,610 | 330,852 |
| Q1; Q3 | 162,198; 362,803 | 183,953; 348,007 | 179,687; 355,932 | 219,358; 422,849 | 218,071; 442,306 | 218,071; 435,833 |
| Min; Max | 4,25; 503,53 | 2,10; 549,20 | 2,10; 549,20 | 24,43; 503,53 | 25,54; 539,08 | 24,43; 539,08 |
| Alkalin Phosphatase (U/L) | | | | | | |
| Mittelwert | 630,1 | 517,7 | 575,7 | 535,8 | 442,9 | 484,8 |
| SD (SE) | 285,81 (49,75) | 290,49 (52,17) | 291,34 (36,42) | 320,88 (85,76) | 156,33 (37,92) | 244,66 (43,94) |
| Median | 517,0 | 470,5 | 489,8 | 414,3 | 422,7 | 422,5 |
| Q1; Q3 | 422,5; 754,0 | 339,0; 595,5 | 389,0; 717,0 | 377,0; 631,5 | 336,0; 516,0 | 352,0; 553,0 |
| Min; Max | 317; 1575 | 187; 1741 | 187; 1741 | 317; 1575 | 187; 759 | 187; 15755 |
| Aspartate aminotransferase (U/L) | | | | | | |
| Mittelwert | 96,9 | 129,8 | 112,8 | 103,8 | 158,1 | 133,5 |
| SD (SE) | 54,98 (9,57) | 100,90 (18,12) | 81,60 (10,20) | 73,84 (19,73) | 125,62 (30,47) | 107,40 (19,29) |
| Median | 82,5 | 85,5 | 84,8 | 82,8 | 103,5 | 86,5 |
| Q1; Q3 | 59,5; 109,5 | 73,5; 157,0 | 60,0; 122,8 | 54,0; 109,5 | 77,0; 246,0 | 57,0; 209,7 |
| Min; Max | 46; 282 | 38; 462 | 38; 462 | 46; 282 | 38; 462 | 38; 462 |
| Alanine aminotransferase (U/L) | | | | | | |
| Mittelwert | 87,8 | 127,3 | 107,0 | 98,4 | 154,9 | 129,4 |
| SD (SE) | 61,84 (10,77) | 103,98 (18,68) | 86,53 (10,82) | 79,89 (21,35) | 127,55 (30,94) | 110,73 (19,89) |
| Median | 72,5 | 92,0 | 82,0 | 82,5 | 119,0 | 86,5 |
| Q1; Q3 | 49,5; 101,5 | 58,0; 148,5 | 52,0; 127,3 | 49,5; 87,0 | 65,5; 199,0 | 56,0; 155,5 |
| Min; Max | 25; 335 | 34; 527 | 25; 527 | 36; 335 | 34; 527 | 34; 527 |
| Totales Bilirubin (mg/dL) | | | | | | |
| Mittelwert | 4,118 | 4,041 | 4,081 | 3,475 | 2,714 | 3,058 |
| SD (SE) | 3,8036 (0,6621) | 4,4567 (0,8004) | 4,0998 (0,5125) | 3,9038 (1,0433) | 2,9592 (0,7177) | 3,3797 (0,6070) |
| Median | 2,800 | 2,550 | 2,725 | 1,725 | 1,850 | 1,850 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie MRX-502 | PFIC Hauptkohorte | | | nt-BSEP-Kohorte | | |
|----------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|
| | Maralixibat (N=33) | Placebo (N=31) | Gesamt (N=64) | Maralixibat (N=14) | Placebo (N=17) | Gesamt (N=31) |
| Q1; Q3 | 1,350; 5,500 | 0,800; 5,500 | 0,945; 5,500 | 0,600; 5,500 | 0,800; 3,850 | 0,750; 4,150 |
| Min; max | 0,30; 14,65 | 0,25; 17,00 | 0,25; 17,00 | 0,30; 12,05 | 0,30; 12,40 | 0,30; 12,40 |
| Direktes Bilirubin (mg/d) | | | | | | |
| Mittelwert | 2,979 | 2,934 | 2,957 | 2,421 | 1,919 | 2,146 |
| SD (SE) | 2,8209 (0,4911) | 3,3465 (0,6010) | 3,0619 (0,3827) | 2,9238 (0,7814) | 2,1409 (0,5192) | 2,4927 (0,4477) |
| Median | 2,050 | 1,850 | 2,025 | 1,075 | 1,300 | 1,250 |
| Q1; Q3 | 0,900; 4,000 | 0,450; 4,300 | 0,650; 4,075 | 0,350; 3,200 | 0,450; 2,950 | 0,350; 2,967 |
| Min; Max | 0,15; 10,35 | 0,10; 12,65 | 0,10; 12,65 | 0,15; 9,00 | 0,15; 8,70 | 0,15; 9,00 |
| FGF-19 (pg/mL) | | | | | | |
| N | 27 | 30 | 57 | 11 | 16 | 27 |
| Mittelwert | 534,28 | 1703,76 | 1149,80 | 1051,10 | 3053,22 | 2237,54 |
| SD (SE) | 997,481 (191,965) | 4876,849 (890,387) | 3622,920 (479,867) | 1418,194 (427,602) | 6465,035 (1616,259) | 5088,420 (979,267) |
| Median | 80,00 | 152,50 | 128,00 | 156,00 | 324,00 | 323,00 |
| Q1; Q3 | 41,00; 650,00 | 42,40; 515,00 | 42,20; 554,00 | 67,50; 1593,00 | 98,90; 2041,00 | 73,80; 1593,00 |
| Min; Max | 21,7; 4465,0 | 19,3; 22267,0 | 19,3; 22267,0 | 35,6; 4465,0 | 19,3; 22267,0 | 19,3; 22267,0 |
| Autotaxin (ng/mL) | | | | | | |
| N | 28 | 29 | 57 | 12 | 15 | 27 |
| Mittelwert | 2969,9 | 2913,0 | 2940,9 | 2471,7 | 2363,1 | 2411,3 |
| SD (SE) | 1070,83 (202,37) | 1705,69 (316,74) | 1417,17 (187,71) | 836,12 (241,37) | 944,04 (243,75) | 882,43 (169,82) |
| Median | 2880,5 | 2354,0 | 2673,0 | 2576,5 | 2255,0 | 2274,0 |
| Q1; Q3 | 2182,5; 3673,0 | 1973,0; 3375,0 | 2046,0; 3601,0 | 1898,0; 2888,0 | 1919,0; 2648,0 | 1919,0; 2806,0 |
| Min; Max | 1014; 6401 | 351; 7228 | 351; 7228 | 1014; 4171 | 1047; 5201 | 1014; 5201 |
| C4 (ng/mL) | | | | | | |
| N | 30 | 30 | 60 | 12 | 16 | 28 |
| Mittelwert | 5,914 | 7,060 | 6,487 | 4,263 | 5,808 | 5,145 |
| SD (SE) | 9,2118 (1,6818) | 7,7223 (1,4099) | 8,4472 (1,0905) | 4,3075 (1,2435) | 5,2182 (1,3045) | 4,8263 (0,9121) |
| Median | 2,800 | 4,970 | 3,180 | 1,920 | 4,970 | 3,335 |
| Q1; Q3 | 1,250; 8,260 | 1,250; 10,100 | 1,250; 8,970 | 1,250; 7,050 | 1,250; 9,055 | 1,250; 8,970 |
| Min; Max | 1,25; 49,90 | 1,25; 33,20 | 1,25; 49,90 | 1,25; 14,20 | 1,25; 20,10 | 1,25; 20,10 |
| FIB-4 | | | | | | |
| N | 22 | 23 | 45 | 8 | 13 | 21 |
| Mittelwert | 0,230 | 0,232 | 0,231 | 0,332 | 0,126 | 0,204 |
| SD (SE) | 0,3211 (0,0685) | 0,2834 (0,0591) | 0,2990 (0,0446) | 0,4279 (0,1513) | 0,1141 (0,0317) | 0,2871 (0,0627) |
| Median | 0,071 | 0,124 | 0,087 | 0,081 | 0,089 | 0,089 |
| Q1; Q3 | 0,057; 0,268 | 0,027; 0,336 | 0,044; 0,295 | 0,058; 0,651 | 0,028; 0,220 | 0,044; 0,253 |
| Min; Max | 0,01; 1,07 | 0,01; 1,12 | 0,01; 1,12 | 0,01; 1,07 | 0,01; 0,34 | 0,01; 1,07 |

| Studie MRX-502 | PFIC Hauptkohorte | | | nt-BSEP-Kohorte | | |
|--|-----------------------|-------------------|------------------|-----------------------|-------------------|------------------|
| | Maralixibat (N=33) | Placebo (N=31) | Gesamt (N=64) | Maralixibat (N=14) | Placebo (N=17) | Gesamt (N=31) |
| PELD^e | | | | | | |
| N | 29 | 30 | 59 | 11 | 16 | 27 |
| Mittelwert | -1,3 | -1,9 | -1,6 | -3,2 | -2,4 | -2,7 |
| SD (SE) | 7,01 (1,30) | 7,63 (1,39) | 7,28 (0,95) | 8,14 (2,45) | 8,34 (2,09) | 8,11 (1,56) |
| Median | -1,5 | -2,6 | -1,8 | -6,7 | -3,8 | -5,7 |
| Q1; Q3 | -7,6; 4,0 | -9,3; 2,8 | -8,6; 3,4 | -10,0; 4,0 | -9,3; 1,7 | -9,4; 2,6 |
| Min; Max | -11; 12 | -11; 18 | -11; 18 | -11; 12 | -11; 18 | -11; 18 |
| <p>C4=7α-hydroxy-4-cholesten-3-one; CSS=Klinische Kratzskala (Clinician Scratch Scale); FGF-19= fibroblast growth factor-19; FIB-4=fibrosis 4; PELD=pediatric end-stage liver disease; PFIC=Progressive familiäre intrahepatische Cholestase; Q1=25% Perzentil; Q3=75% Perzentil; SD=Standardabweichung; SE=Standardfehler des Mittelwerts; UDCA=Ursodeoxycholsäure,</p> <p>^a nt-PFIC2=nontruncated PFIC2 (nt-BSEP-Kohorte); nt-PFIC2-IsBA=nontruncated PFIC2 mit geringer oder fluktuierender Serum Gallensäure; nt-PFIC2-surg=nontruncated PFIC2 mit einer vorherigen Operation; t-PFIC2=truncated PFIC2; PFIC1-surg=PFIC1 mit einer vorherigen Operation; PFIC4-surg=PFIC4 mit einer vorherigen Operation; nt PFIC2-het=nontruncated PFIC2 mit Heterozygose; PFIC1-het=PFIC1 mit Heterozygose; Keine Variante gefunden=Keine etablierte Variante in Verbindung mit PFIC.</p> <p>^b nt-PFIC2=Partieller Verlust der BSEP Funktion; t-PFIC2=Kompletter Verlust der BSEP Funktion, Trifft nur auf PFIC2 Patienten zu mit Ausnahme eines nt-PFIC2 Patienten mit heterozygoter <i>ABCB11</i> Mutation; trifft nicht zu für die übrigen Patienten.</p> <p>^c Bei einem Patienten lag eine heterozygote <i>ABCB11</i> Mutation vor, bei einem Patienten eine heterozygote <i>ATP8B1</i> Mutation.</p> <p>^d Datumsangaben wurden teilweise imputiert nach den Regeln gemäß statistischem Analyseplan.</p> <p>^e PELD Score wurde für Kinder im Alter <12 Jahren zu Baseline berechnet, 11:16 und 29:30 Patienten in der nt-BSEP-Kohorte und PFIC-Hauptkohorte (Maralixibat:Placebo).</p> | | | | | | |

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen: Adhärenz gegenüber der Studienmedikation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie MRX-502 | PFIC-Hauptkohorte | | | nt-BSEP-Kohorte | | |
|---|--------------------|------------------|------------------|--------------------|------------------|------------------|
| | Maralixibat (N=33) | Placebo (N=31) | Overall (N=64) | Maralixibat (N=14) | Placebo (N=17) | Overall (N=31) |
| Adhärenz (%) | | | | | | |
| N | 33 | 31 | 64 | 14 | 17 | 31 |
| Mittelwert | 98,33 | 98,03 | 98,19 | 99,03 | 97,34 | 98,10 |
| SD (SE) | 4,964 (0,864) | 4,418 (0,793) | 4,673 (0,584) | 2,436 (0,651) | 5,464 (1,325) | 4,385 (0,788) |
| Median | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 |
| Q1; Q3 | 99,44; 100,00 | 99,46; 100,00 | 99,45; 100,00 | 98,94; 100,00 | 99,46; 100,00 | 98,94; 100,00 |
| Min; Max | 74,6; 100,0 | 84,2; 100,0 | 74,6; 100,0 | 90,7; 100,0 | 84,2; 100,0 | 84,2; 100,0 |
| <80% | 1 (3,0) | 0 | 1 (1,6) | 0 | 0 | 0 |
| 80-<90% | 1 (3,0) | 3 (9,7) | 4 (6,3) | 0 | 3 (17,6) | 3 (9,7) |
| 90-100% | 31 (93,9) | 28 (90,3) | 59 (92,2) | 14 (100,0) | 14 (82,4) | 28 (90,3) |
| <p>Max=Maximum; Min=Minimum; PFIC=Progressive familiäre intrahepatische Cholestase; Q1=25% Perzentil; Q3=75% Perzentil; SD=Standardabweichung; SE=Standard Fehler des Mittelwerts, Adhärenz (%)=100* (Dauer der Medikation in Tagen - Anzahl Tage an denen die Morgen- und Abenddosis nicht eingenommen wurde) / (Dauer der Medikation in Tagen); Dauer der Medikation (Tage) = Datum der letzten Dosis der Studienmedikation - Datum der ersten Dosis der Studienmedikation + 1 Tag. Bei Patienten mit fehlendem Datum für die letzte Dosis der Studienmedikation wurde das Datum des letzten Kontakts verwendet.</p> | | | | | | |

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 MRX-502 hinsichtlich des Designs, patientenrelevanter Endpunkte und der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext zusammenfassend beschrieben.

MRX-502

Die klinische Studie MRX-502 ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase 3 Studie in Patienten mit PFIC im Alter von 12 Monaten bis unter 18 Jahren zu Baseline mit einer Behandlungszeit von 6 Monaten.

Fragestellung

Das primäre Studienziel war die Untersuchung des Behandlungseffekts auf den Schweregrad von Pruritus von Maralixibat im Vergleich zu Placebo. Zudem wurden die Effekte auf die Leber Biochemie, nicht-invasive Fibrosemarker, gesundheitsbezogene Lebensqualität, körperliche Entwicklung, Leber-assoziierte Ereignisse und die Sicherheit von Maralixibat im Vergleich zu Placebo untersucht.

Population

Es wurden männliche und weibliche Patienten zwischen 12 Monaten und <18 Jahren zu Baseline mit einer PFIC-Diagnose eingeschlossen, bei denen eine Cholestase nachgewiesen wurde und die im Itch Reported Outcome (ItchRO)-Fragebogen einen durchschnittlichen Tageswert > 1,5 (0 = kein Pruritus; 4 = sehr schwerer Pruritus) für vier aufeinander folgende Wochen im Screening-Zeitraum, vor der ersten Dosis der Studienmedikation aufwiesen.

Die Diagnose der PFIC basierte auf folgenden Punkten:

- Chronische Cholestase, manifestiert durch persistierenden (>6 Monate) Pruritus mit biochemischen Abnormalitäten und/oder pathologischer Evidence einer progredienten Lebererkrankung
- und

PFIC-Hauptkohorte:

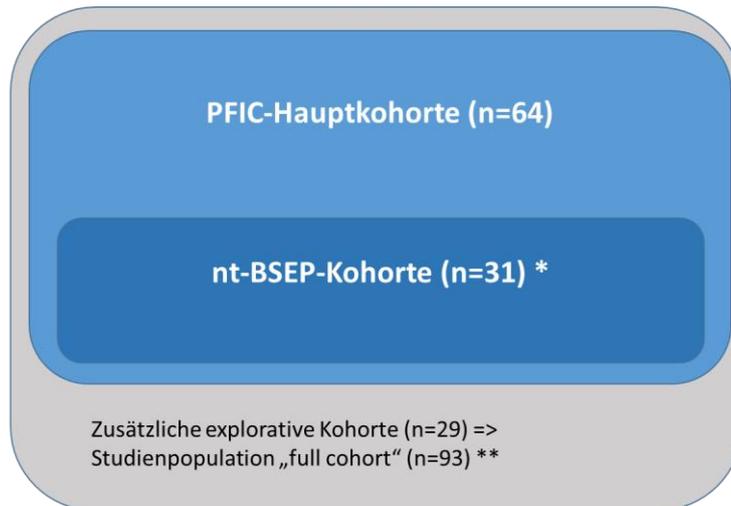
- Patienten mit biallelischer erkrankungsverursachender Variation im ATP8B1 (PFIC1), ABCB4 (PFIC3), oder TJP2 (PFIC4), basierend auf einem genetischen Test mit Standard-of-Care Genotypisierung
- Patienten mit PFIC Phenotyp ohne bekannte Mutation oder mit anderen bekannten Mutationen, die oben nicht gelistet ist oder mit intermetrierender Cholestase, manifestiert durch fluktuierende sBA Level
- Patienten mit PFIC nach interner oder externer Operation zur Gallenflüssigkeits-Umleitung oder für die die interne oder externe Operation zur Gallenflüssigkeits-Umleitung rückgängig gemacht wurde

nt-BSEP-Kohorte:

- Patienten mit genetischen Tests einer biallelischen erkrankungsverursachenden Variante im ABCB11 (PFIC2), basierend auf einem genetischen Test mit Standard-of-Care Genotypisierung

Anmerkung: Eine weitere Population aus dem CSR, dort als "Gesamtpopulation" beschrieben, umfasst neben den Patienten der PFIC Hauptkohorte und nt-BSEP-Kohorte zusätzliche explorative Patienten, die nicht gesichert der PFIC Hauptkohorte angehören (wie Patienten mit Heterozygose, Patienten mit niedrigem oder fluktuierendem sBA, Patienten mit früherer Operation zur Behandlung der PFIC oder Patienten ohne etablierter Variante verknüpft mit der PFIC Erkrankung). Da diese Patienten nicht vom Anwendungsgebiet eingeschlossen sind, wird diese Population nicht im Dossier dargestellt.

Auch in der Fachinformation [5] wird primär auf die PFIC-Hauptkohorte fokussiert, die auch im Dossier dargestellt wird. Im EPAR [4] wird die Gesamtpopulation der Studie, die sogenannte „full cohort“, nur ergänzend dargestellt.



* BSEP: Bile salt export pump, nt: non truncated mutations. Population beinhaltet ausschließlich Kinder mit nt-PFIC2

** beinhaltet Kinder mit Heterozygose, niedrigen oder schwankenden sBA-Spiegeln, mit vorangegangener Chirurgie um PFIC zu behandeln, und solche Kinder ohne etablierte Genvariante, die zu PFIC bekannt ist

Abbildung 4-2: Beschreibung der Populationen der Studie MRX-502 - randomisierte kontrollierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Randomisierung

Nach einer Screening-Phase wurden Patienten im Verhältnis 1:1 zu Maralixibat und Placebo randomisiert und einer von zwei Behandlungsgruppen zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte auf Basis einer computer-generierter Randomisierungsliste und mittels interaktiver Antwort-Technologie (interactive response technology, IRT).

Die Randomisierung in der PFIC-Hauptkohorte wurde nach Subkohorten (PFIC1, PFIC3, andere) stratifiziert. 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).

In den ersten vier Wochen wurde die Studienmedikation mittels Dosisescalation verabreicht.

- Dosis Level 1: 150 µg/kg Maralixibat oder Placebo BID für eine Woche
- Dosis Level 2: 300 µg/kg Maralixibat oder Placebo BID für eine Woche
- Dosis Level 3: 450 µg/kg Maralixibat oder Placebo BID für eine Woche
- Dosis Level 4: 600 µg/kg Maralixibat oder Placebo BID für die übrige Behandlungsdauer

Eine Dosisescalation wurde durchgeführt, wenn keine schweren Ereignisse in der Sicherheit (z.B. Leberparameter) und Tolerabilität (z.B. gastrointestinale UE) auftraten, die im mindestens möglichen Zusammenhang mit der Studienmedikation auftraten. Bei Sicherheitsbedenken konnte die Dosis zu einer geringeren, vorher gut vertragenen Dosis für eine Woche reduziert werden, um danach die Dosisescalation fortzuführen. Die Minimaldosis zur Fortführung der Behandlung war 150 µg/kg BID. Für Patienten, die diese Dosis nicht vertrugen, war eine vorzeitige Beendigung der Studie vorgesehen.

Patienten sollten bis Woche 6 die patientenindividuelle Maximaldosis erreichen. Wenn die Re-Challenge oder eine weitere Dosisescalation nicht erfolgreich war, sollten die Patienten auf der maximal tolerierbaren Dosis bis zum Ende der Behandlungsdauer bleiben.

Die Studienmedikation wurde zweimal täglich 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.

In der Fachinformation [5] wurde im Vergleich zur Studienprozedur das Titrationsschema vereinfacht, um ein gut handhabbares Dosierungsschema bereitzustellen, um Fehler bei der Dosierung zu minimieren. Die Startdosis liegt laut Fachinformation bei 300 µg/kg einmal täglich (OD) und kann nach 1 bis 2 Wochen auf 300 µg/kg BID erhöht werden. Nach weiteren 1 bis 2 Wochen kann die Dosis auf 600 µg/kg BID erhöht werden, wenn es klinisch indiziert ist und die Dosis toleriert wird. Die Studienergebnisse für den Biomarker sBA zeigen, bereits während der Titration ein Plateau der sBA Werte. Daher wurde in der Fachinformation ein Hinweis ergänzt, dass die höchste Dosis angestrebt werden soll, wenn es klinisch indiziert ist und die Dosis toleriert wird. Die EMA sah keine Sicherheitsbedenken bei der Verwendung der höchsten Dosis von 600 µg/kg BID. Die angestrebte Dosis soll daher die höchste Dosis sein, die eine ausreichende Wirksamkeit induziert. In der Studie MRX-502 zeigten 94% der Patienten der PFIC Hauptkohorte im Maralixibat Arm eine Adhärenz zur Studiendosierung von 90% bis 100%. Ein Patient lag bei einer Adhärenz von 80% bis <90%, ein Patient bei <80%. Mit der in der Studie gezeigten Wirksamkeit und Sicherheit kann geschlossen werden, dass die Maximaldosis von 600 µg/kg BID gut verträglich ist und klinisch indiziert war, da in der Studie eine Dosisreduktion aufgrund von unerwünschten Ereignissen erlaubt war.

Begleitende Therapien

Die Patienten sollten kein Medikament und keine Behandlung vor der Unterzeichnung der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie absetzen.

Begleitmedikationen sind alle Behandlungen wie Nahrungsergänzungsmittel, Vitamine, Verhaltenstherapie, nicht-pharmakologische Behandlungen wie Psychotherapie im Zeitraum ab erster Dosis bis zum Ende der Beobachtungsdauer (Woche 26 oder 27). Die Prüferärzte müssen sicherstellen, dass die Patienten erforderliche lipidlösliche Vitamingaben erhielten.

Folgende Medikamente zur Behandlung der Cholestase / des Pruritus waren während der Studie erlaubt, wenn der Patient auf einer stabilen Dosis der Studienmedikation eingestellt war. Bei

Änderungen der Begleitmedikation mußte der Prüfarzt den Medical Monitor informieren und besprechen, welchen Einfluss die Gabe eines hier nicht gelisteten Medikaments auf die Ergebnisse der Studie haben kann. Dosisanpassungen aufgrund von Änderungen des Körpergewichts waren erlaubt.

- Ursodeoxycholsäure oder cholsäure
- Rifampicin
- Diphenhydramin
- Hydroxyzin
- Naltrexon
- Naloxon
- Phenobarbital
- Antihistaminika

Folgende Therapien waren zu Baseline und während der Studie nicht erlaubt:

- Gallensäure oder lipidbindende Resine (jederzeit während der Screening Phase)
- Phenylbutyrat (jederzeit während der Screening Phase)
- Andere Prüfmedikamente, -Biologika, -Medizinprodukte (jederzeit während der Screening Phase)
- Andere IBATi/ASBTi (jederzeit vor der Studie, IBATi = ilealer Gallensäure-Transporter-Inhibitor; ASBTi = apikaler Natrium-abhängiger Gallensäure-Transporter-Inhibitor)

Endpunkte

Primärer Endpunkt der Studie war die mittlere Änderung der des ItchRO(Obs) Schweregrad-Scores zwischen Baseline und Wochen 15-26 unter Verwendung des 4-Wochen-mittleren Scores (ITT-Population). Ausführlichere Angaben zu den Studienendpunkten sind in Anhang 4-E dargestellt.

Folgende patientenrelevante Endpunkte wurden in der klinischen Studie MRX-502 erhoben und werden im Dossier dargestellt:

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität:

- Pruritus (ITT-Analyseset)
 - mittlerer 4-Wöchentlicher ItchRO(Obs)-Schweregrad-Score – ITT-Population
 - mittlerer 4-Wöchentlicher morgendlicher ItchRO(Obs)-Schweregrad-Score – Itch Responder - ITT Population
 - Klinische Kratzskala (CSS) – ITT-Population
 - Leberfunktion – sBA
- Körperliche Entwicklung (ITT-Analyseset)
 - Größe-z-Score – ITT-Population
 - Gewicht-z-Score – ITT-Population
- Eindruck des Schweregrads (ITT-Analyseset)
 - Patienten-Eindruck des Schweregrads – PIS – ITT-Population
 - Betreuer-Eindruck des Schweregrads – CIS – ITT-Population
- Schlafstörungsscore (Sleep disturbance score, EDQ (Obs)) - 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

Der Datenschnitt für die finale Analyse war der 14. Oktober 2022. Für diesen Datenschnitt werden die Analysen für alle Endpunkte im vorliegenden Dossier dargestellt. Der finale CSR vom 18. Mai 2023 [31] basiert auf dem Datenbankschluss vom 14. Oktober 2022. Dieser finale CSR ist eine Revision der initialen Version des CSR vom 03. Januar 2023. Für den revidierten Report wurden Fehler bei der Erstellung der Analyse-Datensätze korrigiert.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der klinischen Studie MRX-502 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 PFIC-Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase, die im deutschen Praxisalltag gemäß Fachinformation mit MRX behandelt wird, entspricht. Die Intervention erfolgte gemäß Fachinformation mit einer Dosis Eskalation und einer maximalen stabilen Dosis von 600 µg/kg/Tag BID.[5] In der Fachinformation wurde im Vergleich zur Studienprozedur das Titrationsschema vereinfacht, um ein gut handhabbares Dosierungsschema bereitzustellen, um Fehler bei der Dosierung zu minimieren. Die Startdosis liegt laut Fachinformation bei 300 µg/kg einmal täglich (OD) und kann nach 1 bis 2 Wochen auf 300 µg/kg BID erhöht werden. Nach weiteren 1 bis 2 Wochen kann die Dosis auf 600 µg/kg BID erhöht werden, wenn es klinisch indiziert ist und die Dosis toleriert wird. Die Studienergebnisse für den Biomarker sBA zeigen, bereits während der Titration ein Plateau der sBA Werte. Daher wurde in der Fachinformation ein Hinweis ergänzt, dass die höchste Dosis angestrebt werden soll, wenn es klinisch indiziert ist und die Dosis toleriert wird. Die MA sah keine Sicherheitsbedenken bei der Verwendung der höchsten Dosis von 600 µg/kg BID. Die angestrebte Dosis soll daher die höchste Dosis sein, die eine ausreichende Wirksamkeit induziert. In der Studie MRX-502 zeigten 94% der Patienten der PFIC Hauptkohorte im Maralixibat Arm eine Adhärenz zur Studiendosierung von 90% bis 100%. Ein Patient lag bei einer Adhärenz von 80% bis <90%,

ein Patient bei <80%. Mit der in der Studie gezeigten Wirksamkeit und Sicherheit kann geschlossen, dass die Maximaldosis von 600 µg/kg BID gut verträglich ist und klinisch indiziert war, da in der Studie eine Dosisreduktion aufgrund von unerwünschten Ereignissen erlaubt war.

Die Hintergrund- bzw. begleitenden Therapien, welche die Patienten in der Studie erhielten, entsprechen dem Versorgungsstandard in Deutschland.

Die Studie wurde in insgesamt neun Studienzentren in Asien, Europa, mittlerer Osten, Nordamerika sowie Süd- und Mittelamerika durchgeführt. Mehr als 50% der Patienten wurden in Europa und Nordamerika eingeschlossen. Die wesentlichen demographischen Kriterien des deutschen Versorgungskontextes wurden erfüllt.

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 4-14: 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 | | | |
| MRX-502 | ja | ja | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie MRX-502 ist eine randomisierte Placebo-kontrollierte Studie. 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. 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 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Mortalität | Morbidität: Pruritus | Morbidität: Körperliche Entwicklung | Morbidität: Eindruck des Schweregrads |
|---------|------------------------------|--|---|---|
| MRX-502 | ja | ja | ja | ja |
| Studie | Morbidität: Schlafstörung | Gesundheits- bezogene Lebensqualität | Unerwünschte Ereignisse | |
| MRX-502 | 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 4-16: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“

| Studie | Operationalisierung |
|---------------|---|
| MRX-502 | 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. |

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 4-17: 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 |
|---------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| MRX-502 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie MRX-502 ist eine 26-wöchige randomisierte Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie. Die Studie wurde doppel-blind durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene 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 4-18: Ergebnisse für „Mortalität: Gesamtüberleben“ aus der klinischen Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte.

| Maralixibat | | Placebo | | Maralixibat vs. Placebo | | | | |
|---|------------------------------|---------|------------------------------|-------------------------|-------------|-------------|--------|---------|
| N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95% KI] | RR [95% KI] | RD [95% KI] | p(CMH) | p(Bar.) |
| 33 | 0 (0) | 31 | 0 (0) | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. |
| Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population. Quelle: MRX-502 Studienreport [31] | | | | | | | | |
| KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests; p(Bar.) = p-Wert von Barnards exaktem Test, n.b. = nicht berechenbar | | | | | | | | |

In der klinischen Studie MRX-502 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 MRX-502 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.

4.3.1.3.1.1.2 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 4-19: Operationalisierung von „Pruritus (ITT-Analyseset)“

| Studie | Operationalisierung |
|---------------|--|
| MRX-502 | <p>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).</p> <p>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.</p> <p>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 klinischen Kratzskala erfolgte zum Screening, zu Baseline, zu Woche 2, 4, 6, 10, 14, 18, 22 und 26.</p> <p>Weiterhin wurden der Juckreiz-Schweregrad und der Schlafstörungsscore mit Hilfe des Exploratory Diary Questionnaire (EDQ)-Fragebogens erfasst. Der Fragebogen wurde jeweils zweimal täglich erhoben. Der morgendliche Fragebogen umfasst vier Fragen zur vergangenen</p> |

Nacht, der abendliche Fragebogen umfasst drei Fragen zum vergangenen Tag. Alle Antworten wurden mit Hilfe einer 5-Punkte-Skala erfaßt. Hierbei entspricht der Wert 1 der mildesten und der Wert 5 der schlimmsten Ausprägung. Der Fragebogen wurde vom Betreuer (Observer) ausgefüllt.

Für die Veränderung gegenüber Baseline wird für jede Behandlungsgruppe der Mittelwert mit SD zu Baseline und der kleinste-Quadrate Mittelwert (LS-MW, least-squares Mittelwert) mit SE zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt gegenüber Baseline angegeben. Die beiden Behandlungen MRX und Placebo wurden anhand eines gemischten Modells mit Meßwiederholungen (MMRM) den festen kategoriellen Effekten Behandlungsgruppe, Zeitpunkt und Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt und den kontinuierlichen festen Kovariaten mittlerer Baseline-Score und Interaktion zwischen Baseline-Score und Zeitpunkt verglichen. Für die PFIC-Hauptkohorte wurde zusätzlich noch die kategorielle Kovariate PFIC-Typ im Modell berücksichtigt. Für den Vergleich der Behandlungsgruppen werden der Mittelwertdifferenz mit 95% Konfidenz-Intervall und der p-Wert für den Behandlungseffekt aus dem MMRM sowie die Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) dargestellt.

Als Schätzer für den Effekt über den gesamten Studienverlauf werden die entsprechenden Schätzer für die Veränderung zu Baseline für beide Behandlungsgruppen und die Differenz zwischen den Gruppen analog dargestellt.

Für die binären Endpunkte werden jeweils die Anzahl der Patienten in den Behandlungsgruppen und die Anzahl und der Anteil Patienten mit Response dargestellt. Zur Bewertung des Effektes werden OR, RR und RD mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen sowie die p-values des Cochran-Mantel-Haenzel-Tests und des exakten Tests von Barnard gezeigt.

Hauptanalyse:

- Wöchentlicher morgendlicher ItchRO(Obs)-Schweregrad-Score – PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population
 - Veränderung in den Mittelwerten der Zeiträume (Woche 1-6, Woche 7-10, Woche 11-14, Woche 15-18, Woche 19-22, Woche 23-26) gegenüber Baseline.
 - Veränderung im Mittelwert des 12-Wochen Zeitraums Woche 15 – 26 gegenüber Baseline
 - Veränderung im Studienverlauf gegenüber Baseline

Sekundäre Analysen:

- Wöchentlicher abendlicher ItchRO(Obs)-Schweregrad-Score – PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population
 - Veränderung in den Mittelwerten der Zeiträume (Woche 1-6, Woche 7-10, Woche 11-14, Woche 15-18, Woche 19-22, Woche 23-26) gegenüber Baseline.
 - Veränderung im Mittelwert des 12-Wochen Zeitraums Woche 15 – 26 gegenüber Baseline
 - Veränderung im Studienverlauf gegenüber Baseline
- Wöchentlicher ItchRO(Obs)-Schweregrad-Score basierend auf dem täglichen Maximum des morgendlichen und abendlichen Scores – PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population
 - Veränderung in den Mittelwerten der Zeiträume (Woche 1-6, Woche 7-10, Woche 11-14, Woche 15-18, Woche 19-22, Woche 23-26) gegenüber Baseline.
 - Veränderung im Mittelwert des 12-Wochen Zeitraums Woche 15 – 26

| |
|---|
| gegenüber Baseline |
| <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung im Studienverlauf gegenüber Baseline • Anzahl Tage mit morgendlichem ItchRO(Obs)-Schweregrad-Score ≤ 1 über die letzten 84 Studientage – PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population <ul style="list-style-type: none"> ○ LS-MW und SE pro Behandlungsgruppe und LS-MWD mit 95% Konfidenzintervall und p-Wert sowie SMD für den Vergleich der Behandlungsgruppen. • ItchRO(Obs)-Responder zu Woche 26 – PFIC Kohorte der ITT-Population ItchRO(Obs) Responder sind definiert als Patienten, die im 4-Wochen Mittelwert des morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Score eine Veränderung von $\leq -1,0$ zu Baseline aufweisen oder einen mittleren Schweregrad-Score von $\leq 1,0$. Um die Response zu bestimmen, wird der mittlere Schweregrad-Score der drei 4-Wochen-Perioden (Woche 15-18, Woche 19-22 und Woche 23-26) genutzt. Ein Patient ist ein ItchRO(Obs)-Non-Responder, wenn der mittlere 4-Wochen Baseline-Score fehlt oder alle drei 4-Wochen-Mittelwert-Scores (nach Baseline) fehlen. • Patienten mit morgendlichem ItchRO(Obs)-Schweregrad-Score ≤ 1 für $>50\%$ des Zeitraums – PFIC Kohorte der ITT-Population Für Tage mit fehlenden Werten gilt das ≤ 1-Kriterium als nicht erfüllt. Bei der Berechnung des Zeitanteils, bei dem der Score eines Patienten innerhalb eines Zeitraums ≤ 1 ist, enthält der Nenner des Anteils alle Tage innerhalb der Zeitraums, also auch die Tage mit fehlenden Werten. • Patienten mit mittlerem morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Score ≤ 1 zu Woche 26 – PFIC Kohorte der ITT-Population Zu Bewertung wird der wöchentliche Durchschnittswert herangezogen. Bei fehlendem Wert gilt das Kriterium als nicht erfüllt. • Patienten mit mittlerem morgendlichen ItchRO(Pt)-Schweregrad-Score ≤ 1 zu Woche 26 – PFIC Kohorte der ITT-Population Zu Bewertung wird der wöchentliche Durchschnittswert herangezogen. Nur Patienten mit vorliegendem Wert zu Baseline und zu Woche 26 werden herangezogen. • Anteil der Tage mit einem Wert von ≤ 1 Punkt im ItchRO in der Erhebung am Morgen im Bezug auf die Gesamtzahl der Tage mit Erhebung im Behandlungszeitraum. • Score der Klinischen-Kratzskala (CSS) – PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung in den Wochen 2,4, 6, 10, 14, 18, 22 und 26 gegenüber Baseline. ○ Veränderung im Mittelwert des Zeitraums Woche 18 – 26 gegenüber Baseline ○ Veränderung im Studienverlauf gegenüber Baseline • Verbesserung im Schlafstörungsscore EDQ(Obs) – PFIC Kohorte der ITT-Population Verbesserung wurde definiert als Veränderung zu Baseline < 0 basierend auf den mittleren Scores über 4 Wochen hinweg (6 Wochen für den Baseline-Zeitpunkt). Ein Patient wurde als ohne Verbesserung (also Non-Responder) betrachtet, wenn der entsprechende Mittelwert für den 4-Wochen-Zeitraum oder für den Baseline-Zeitraum fehlt. • Schlafstörungsscore (EDQ(Obs)) ≤ 2 zwischen Woche 1 und 26 – PFIC Kohorte der ITT Population In dieser Auswertung werden Anzahl und Anteil der Patienten bestimmt, die nach Baseline bis Woche 26 mindestens einmal einen Wert von ≤ 2 im Schlafstörungsscore erreichten. Fehlende Beobachtungen wurden dabei als das Kriterium nicht erfüllend gewertet. • EDQ(Obs) morgendlicher Juckreiz-Schweregrad-Score – PFIC-Hauptkohorte der |

ITT-Population

- Veränderung in den Mittelwerten der Zeiträume (Woche 1-6, Woche 7-10, Woche 11-14, Woche 15-18, Woche 19-22, Woche 23-26) gegenüber Baseline.
- Veränderung im Mittelwert des 12-Wochen Zeitraums Woche 15 – 26 gegenüber Baseline
- Veränderung im Studienverlauf gegenüber Baseline
- EDQ(Obs) abendlicher Juckreiz-Schweregrad-Score – PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population
 - Veränderung in den Mittelwerten der Zeiträume (Woche 1-6, Woche 7-10, Woche 11-14, Woche 15-18, Woche 19-22, Woche 23-26) gegenüber Baseline.
 - Veränderung im Mittelwert des 12-Wochen Zeitraums Woche 15 – 26 gegenüber Baseline
 - Veränderung im Studienverlauf gegenüber Baseline
- EDQ(Obs) Juckreiz-Schweregrad-Score basierend auf dem täglichen Maximum des morgendlichen und abendlichen Scores – PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population
 - Veränderung in den Mittelwerten der Zeiträume (Woche 1-6, Woche 7-10, Woche 11-14, Woche 15-18, Woche 19-22, Woche 23-26) gegenüber Baseline.
 - Veränderung im Mittelwert des 12-Wochen Zeitraums Woche 15 – 26 gegenüber Baseline
 - Veränderung im Studienverlauf gegenüber Baseline
- EDQ(Obs) Schlafstörungs-Score – PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population
 - Veränderung in den Mittelwerten der Zeiträume (Woche 1-6, Woche 7-10, Woche 11-14, Woche 15-18, Woche 19-22, Woche 23-26) gegenüber Baseline.
 - Veränderung im Mittelwert des 12-Wochen Zeitraums Woche 15 – 26 gegenüber Baseline
 - 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 2, 6, 10, 14, 18, 22 und 26 als Laboranalyse erhoben. Die Auswertung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population.

Für die Veränderung gegenüber Baseline wird für jede Behandlungsgruppe der Mittelwert mit SD zu Baseline und der kleinste-Quadrate Mittelwert (LS-MW, least-squares Mittelwert) mit SE zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt gegenüber Baseline angegeben. Die beiden Behandlungen MRX und Placebo wurden anhand eines gemischten Modells mit Meßwiederholungen (MMRM) den festen kategoriellen Effekten Behandlungsgruppe, Zeitpunkt und Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt und den kontinuierlichen festen Kovariaten mittlerer Baseline-Score und Interaktion zwischen Baseline-Score und Zeitpunkt verglichen. Für die PFIC-Hauptkohorte wurde zusätzlich noch die kategorielle Kovariate PFIC-Typ im Modell berücksichtigt. Für den Vergleich der Behandlungsgruppen werden der Mittelwertdifferenz mit 95% Konfidenz-Intervall und der p-Wert für den Behandlungseffekt aus dem MMRM sowie die Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) dargestellt.

Als Schätzer für den Effekt über den gesamten Studienverlauf werden die entsprechenden Schätzer für die Veränderung zu Baseline für beide Behandlungsgruppen und die Differenz zwischen den Gruppen analog dargestellt.

Für den binären Endpunkt werden jeweils die Anzahl der Patienten in den Behandlungsgruppen und die Anzahl und der Anteil Patienten mit Response dargestellt. Zur Bewertung des Effektes werden OR, RR und RD mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen sowie die p-values des Cochran-Mantel-Haenzel-Tests und des exakten Tests von Barnard gezeigt.

- Patienten mit einem mittleren sBA Level von <102 umol/L bei gleichzeitigem Baseline-sBA Level ≥ 102 umol/L gelten als sBA Responder. Ebenfalls werden Patienten, die eine mittlere prozentuale Veränderung zu Baseline von $\leq -75\%$ haben, als Responder betrachtet. Um die Response zu bewerten, werden mit mittleren sBA Werte der Wochen 18, 22 und 26 genutzt. Ein Patient ist ein sBA-Non-Responder, wenn der sBA Wert zu Baseline fehlt oder zu allen drei Zeitpunkten (Woche 18, 22, 26) nicht vorliegt.

Ergänzende Darstellung: Leberfunktion anhand **Gesamtbilirubin**

Gesamtbilirubin wurden während der Studie im Rahmen der klinischen Chemie zum Screening, zu Baseline, zu den Wochen 2, 6, 10, 14, 18, 22 und 26 als Laboranalysen erhoben.

Für die Veränderung Woche 18-26 gegenüber Baseline wird für jede Behandlungsgruppe der Mittelwert mit SD zu Baseline und der kleinste-Quadrate Mittelwert (LS-MW, least-squares Mittelwert) mit SE angegeben. Die beiden Behandlungen MRX und Placebo wurden anhand eines gemischten Modells mit Meßwiederholungen (MMRM) den festen kategoriellen Effekten Behandlungsgruppe, Zeitpunkt und Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt und den kontinuierlichen festen Kovariaten mittlerer Baseline-Score und Interaktion zwischen Baseline-Score und Zeitpunkt verglichen. Für den Vergleich der Behandlungsgruppen werden der Mittelwertdifferenz mit 95% Konfidenz-Intervall und der p-Wert für den Behandlungseffekt aus dem MMRM 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 4-20: 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 |
|---------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| MRX-502 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie MRX-502 ist eine 26-wöchige randomisierte Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie. Die Studie wurde doppel-blind durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene 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 – PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population

Tabelle 4-21: Ergebnisse für "Morbidity: Pruritus - Veränderung des 4-wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline" aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte.

| Maralixibat | | | Placebo | | | Maralixibat vs. Placebo | |
|--------------------|---------------------|---|---------------|---------------------|---|-------------------------------------|----------------------|
| N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungzeitpunkt ¹ | N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungzeitpunkt ¹ | LS-MWD [95% KI] p-Wert ¹ | SMD [95% KI] |
| Woche 1-6 | | | | | | | |
| 33 | 2,85 (0,88) | -1,02 (0,11) | 31 | 2,73 (0,88) | -0,46 (0,12) | -0,55 [-0,87; -0,23] 0,0010 | -0,86 [-1,37; -0,35] |
| Woche 7-10 | | | | | | | |
| 33 | 2,85 (0,88) | -1,68 (0,16) | 31 | 2,73 (0,88) | -0,51 (0,17) | -1,17 [-1,64; -0,70] <,0001 | -1,23 [-1,77; -0,70] |
| Woche 11-14 | | | | | | | |

| Maralixibat | | | Placebo | | | Maralixibat vs. Placebo | |
|--|----------------------|--|----------------|----------------------|--|-------------------------------------|-------------------------|
| N zu Base-line | MW (SD) zu Base-line | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | N zu Base-line | MW (SD) zu Base-line | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | LS-MWD [95% KI] p-Wert ¹ | SMD [95% KI] |
| 33 | 2,85 (0,88) | -1,92 (0,18) | 31 | 2,73 (0,88) | -0,64 (0,19) | -1,28 [-1,80; -0,77] <,0001 | -1,23 [-1,76; -0,70] |
| Woche 15-18 | | | | | | | |
| 33 | 2,85 (0,88) | -1,80 (0,19) | 31 | 2,73 (0,88) | -0,62 (0,20) | -1,17 [-1,72; -0,63] <,0001 | -1,07 [-1,60; -0,55] |
| Woche 19-22 | | | | | | | |
| 33 | 2,85 (0,88) | -1,85 (0,18) | 31 | 2,73 (0,88) | -0,65 (0,19) | -1,20 [-1,71; -0,68] <,0001 | -1,14 [-1,67; -0,61] |
| Woche 23-26 | | | | | | | |
| 33 | 2,85 (0,88) | -1,79 (0,20) | 31 | 2,73 (0,88) | -0,56 (0,21) | -1,23 [-1,80; -0,66] <,0001 | -1,07 [-1,59; -0,55] |
| Woche 15-26 | | | | | | | |
| 33 | 2,85 (0,88) | -1,81 (0,18) | 31 | 2,73 (0,88) | -0,61 (0,19) | -1,20 [-1,73; -0,67] <,0001 | -1,13 [-1,66; -0,60] |
| <p>1) Schätzer aus einem gemischten Modell mit Meßwiederholungen (MMRM) mit Veränderung zu Baseline als abhängiger Variablen und den festen kategoriellen Effekten Behandlungsgruppe, Zeitpunkt, PFIC-Typ und Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt und den kontinuierlichen festen Kovariaten mittlerer Baseline-Score und Interaktion zwischen Baseline-Score und Zeitpunkt. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population. Quelle: MRX-502 Studienreport [31], Table 14.2.2.1.1</p> | | | | | | | |
| <p>KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedge's g</p> | | | | | | | |

In der PFIC-Hauptkohorte der klinischen Studie MRX-502 zeigte sich in der ITT-Analyse für den primären Zeitraum (Woche 15 bis 26) eine statistisch signifikante Verbesserung der Reduktion des 4-wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores unter Maralixibat-Therapie im Vergleich zu Placebo mit einer LS-Mittelwertdifferenz von -1,20 (95% KI [-1,73; -0,67]). Die standardisierte Mittelwertdifferenz lag bei -1,13 (95% KI [-1,66; -0,60]) und damit deutlich im relevanten Bereich.

Bereits ab dem Zeitraum der Woche 1 bis 6 und in jedem folgenden Zeitraum zeigte sich ein sehr konsistenter, statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Maralixibat über Placebo.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für "Morbidität: Pruritus - Veränderung des 4-wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline", MMRM über den gesamten Zeitverlauf, aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte.

| Maralixibat | | | Placebo | | | Maralixibat vs. Placebo | |
|--|---------------------|--|---------------|---------------------|--|-------------------------------------|-------------------------|
| N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | LS-MWD [95% KI] p-Wert ¹ | SMD [95% KI] |
| Gesamter Zeitverlauf | | | | | | | |
| 33 | 2,85 (0,88) | -1,68 (0,16) | 31 | 2,73 (0,88) | -0,57 (0,17) | -1,10 [-1,56; -0,64] <,0001 | -1,18 [-1,72; -0,65] |
| <p>1) Schätzer aus einem gemischten Modell mit Meßwiederholungen (MMRM) mit Veränderung zu Baseline als abhängiger Variablen und den festen kategoriellen Effekten Behandlungsgruppe, Zeitpunkt, PFIC-Typ und Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt und den kontinuierlichen festen Kovariaten mittlerer Baseline-Score und Interaktion zwischen Baseline-Score und Zeitpunkt. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population. Quelle: Eigene Berechnungen.</p> | | | | | | | |
| <p>KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedge's g</p> | | | | | | | |

Die LS-Mittelwertdifferenz der mittleren Änderungen zu Baseline über den gesamten Beobachtungszeitraum bestätigen ebenfalls sehr konsistent den statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für Maralixibat über Placebo mit einer SMD von -1,18 (95% KI [-1,72; -0,65]).

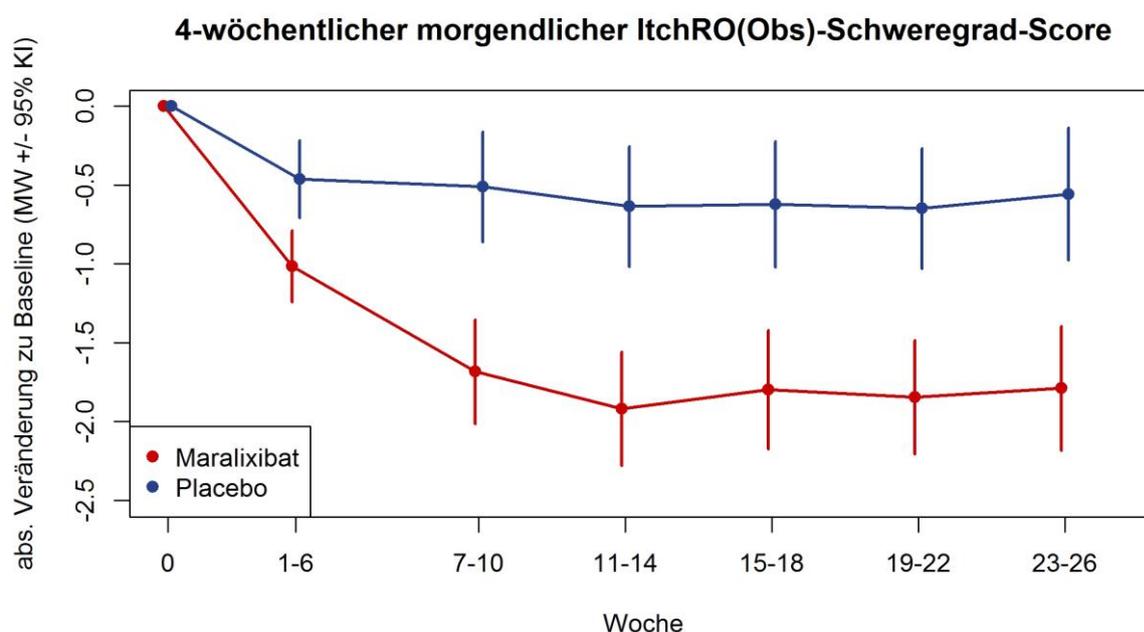


Abbildung 4-3: Mittelwert (± 95% Konfidenzintervall) der Änderung des 4-wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe über die Zeit (bis Woche 26) in der klinischen Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population.

ItchRO = Itch Reported Outcome; ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; MW = Mittelwert.

Quelle: Eigene Berechnungen.

Wöchentlicher abendlicher ItchRO(Obs)-Schweregrad-Score – PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population

Tabelle 4-23: Ergebnisse für "Morbidität: Pruritus - Veränderung des 4-wöchentlichen abendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline" aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte.

| Maralixibat | | | Placebo | | | Maralixibat vs. Placebo | |
|-------------------|---------------------|--|---------------|---------------------|--|-------------------------------------|----------------------|
| N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | LS-MWD [95% KI] p-Wert ¹ | SMD [95% KI] |
| Woche 1-6 | | | | | | | |
| 33 | 2,79 (0,82) | -1,02 (0,12) | 31 | 2,66 (0,89) | -0,50 (0,13) | -0,52 [-0,86; -0,19] 0,0026 | -0,78 [-1,29; -0,27] |
| Woche 7-10 | | | | | | | |

| Maralixibat | | | Placebo | | | Maralixibat vs. Placebo | |
|---|----------------------|--|----------------|----------------------|--|-------------------------------------|-------------------------|
| N zu Base-line | MW (SD) zu Base-line | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | N zu Base-line | MW (SD) zu Base-line | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | LS-MWD [95% KI] p-Wert ¹ | SMD [95% KI] |
| 33 | 2,79 (0,82) | -1,66 (0,17) | 31 | 2,66 (0,89) | -0,58 (0,18) | -1,08 [-1,56; -0,61] <,0001 | -1,13 [-1,66; -0,60] |
| Woche 11-14 | | | | | | | |
| 33 | 2,79 (0,82) | -1,79 (0,18) | 31 | 2,66 (0,89) | -0,64 (0,19) | -1,16 [-1,68; -0,63] <,0001 | -1,09 [-1,62; -0,57] |
| Woche 15-18 | | | | | | | |
| 33 | 2,79 (0,82) | -1,75 (0,19) | 31 | 2,66 (0,89) | -0,63 (0,20) | -1,11 [-1,66; -0,57] 0,0001 | -1,01 [-1,53; -0,49] |
| Woche 19-22 | | | | | | | |
| 33 | 2,79 (0,82) | -1,82 (0,18) | 31 | 2,66 (0,89) | -0,68 (0,19) | -1,15 [-1,67; -0,62] <,0001 | -1,09 [-1,61; -0,56] |
| Woche 23-26 | | | | | | | |
| 33 | 2,79 (0,82) | -1,74 (0,20) | 31 | 2,66 (0,89) | -0,53 (0,21) | -1,21 [-1,77; -0,65] <,0001 | -1,06 [-1,58; -0,54] |
| Woche 15-26 | | | | | | | |
| 33 | 2,79 (0,82) | -1,77 (0,18) | 31 | 2,66 (0,89) | -0,61 (0,20) | -1,16 [-1,69; -0,63] <,0001 | -1,08 [-1,61; -0,56] |
| 1) Schätzer aus einem gemischten Modell mit Meßwiederholungen (MMRM) mit Veränderung zu Baseline als abhängiger Variablen und den festen kategoriellen Effekten Behandlungsgruppe, Zeitpunkt, PFIC-Typ und Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt und den kontinuierlichen festen Kovariaten mittlerer Baseline-Score und Interaktion zwischen Baseline-Score und Zeitpunkt. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population. Quelle: MRX-502 Studienreport [31], Table 14.2.2.1.1 | | | | | | | |
| KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedge's g | | | | | | | |

In der PFIC-Hauptkohorte der klinischen Studie MRX-502 zeigte sich in der ITT-Analyse für den primären Zeitraum (Woche 15 bis 26) eine statistisch signifikante Verbesserung der Reduktion des 4-wöchentlichen abendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores unter Maralixibat-Therapie im Vergleich zu Placebo mit einer LS-Mittelwertdifferenz von -1,16 (95% KI [-1,69; -0,63]). Die standardisierte Mittelwertdifferenz lag bei -1,08 (95% KI [-1,61; -0,56]) und damit deutlich im relevanten Bereich.

Bereits ab dem Zeitraum der Woche 1 bis 6 und in jedem folgenden Zeitraum zeigte sich ein sehr konsistenter, statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Maralixibat über Placebo.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für "Morbidität: Pruritus - Veränderung des 4-wöchentlichen abendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline", MMRM über den gesamten Zeitverlauf, aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte.

| Maralixibat | | | Placebo | | | Maralixibat vs. Placebo | |
|--|---------------------|--|---------------|---------------------|--|-------------------------------------|-------------------------|
| N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | LS-MWD [95% KI] p-Wert ¹ | SMD [95% KI] |
| Gesamter Zeitverlauf | | | | | | | |
| 33 | 2,79 (0,82) | -1,63 (0,16) | 31 | 2,66 (0,89) | -0,59 (0,17) | -1,04 [-1,51; -0,57] <,0001 | -1,10 [-1,63; -0,58] |
| <p>1) Schätzer aus einem gemischten Modell mit Meßwiederholungen (MMRM) mit Veränderung zu Baseline als abhängiger Variablen und den festen kategoriellen Effekten Behandlungsgruppe, Zeitpunkt, PFIC-Typ und Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt und den kontinuierlichen festen Kovariaten mittlerer Baseline-Score und Interaktion zwischen Baseline-Score und Zeitpunkt. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population. Quelle: Eigene Berechnungen.</p> | | | | | | | |
| <p>KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedge's g</p> | | | | | | | |

Die LS-Mittelwertdifferenz der mittleren Änderungen zu Baseline über den gesamten Beobachtungszeitraum bestätigen ebenfalls sehr konsistent den statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für Maralixibat über Placebo mit einer SMD von -1,10 (95% KI [-1,63; -0,58]).

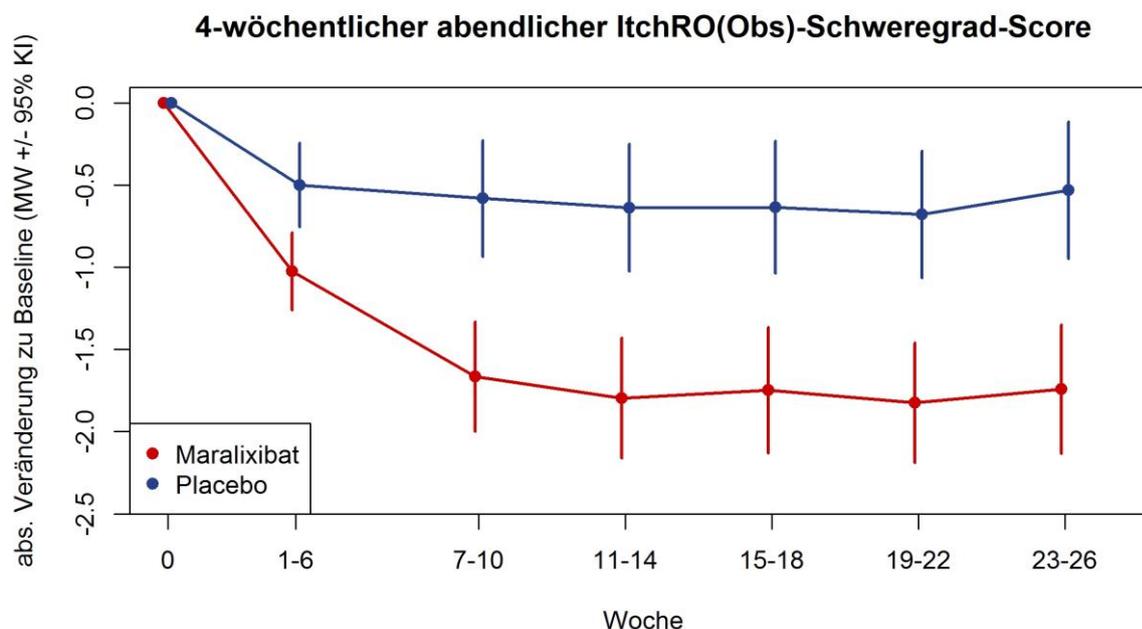


Abbildung 4-4: Mittelwert (\pm 95% Konfidenzintervall) der Änderung des 4-wöchentlichen abendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe über die Zeit (bis Woche 26) in der klinischen Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population.

ItchRO = Itch Reported Outcome; ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; MW = Mittelwert.

Quelle: Eigene Berechnungen.

Wöchentlicher ItchRO(Obs)-Schweregrad-Score – PFIC-Kohort der ITT-Population

Tabelle 4-25: Ergebnisse für "Morbidität: Pruritus - Veränderung des 4-wöchentlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores basierend auf dem täglichen Maximum des morgendlichen und abendlichen Scores gegenüber Baseline" aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte.

| Maralixibat | | | Placebo | | | Maralixibat vs. Placebo | |
|--------------------|---------------------|--|---------------|---------------------|--|-------------------------------------|----------------------|
| N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | LS-MWD [95% KI] p-Wert ¹ | SMD [95% KI] |
| Woche 1-6 | | | | | | | |
| 33 | 3,01 (0,82) | -1,03 (0,12) | 31 | 2,88 (0,83) | -0,52 (0,13) | -0,51 [-0,84; -0,18] 0,0034 | -0,76 [-1,26; -0,25] |
| Woche 7-10 | | | | | | | |
| 33 | 3,01 (0,82) | -1,74 (0,17) | 31 | 2,88 (0,83) | -0,58 (0,18) | -1,16 [-1,64; -0,67] <,0001 | -1,18 [-1,71; -0,65] |
| Woche 11-14 | | | | | | | |

| Maralixibat | | | Placebo | | | Maralixibat vs. Placebo | |
|---|----------------------|--|----------------|----------------------|--|-------------------------------------|----------------------|
| N zu Base-line | MW (SD) zu Base-line | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | N zu Base-line | MW (SD) zu Base-line | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | LS-MWD [95% KI] p-Wert ¹ | SMD [95% KI] |
| 33 | 3,01 (0,82) | -1,95 (0,18) | 31 | 2,88 (0,83) | -0,70 (0,19) | -1,25 [-1,77; -0,72] <,0001 | -1,18 [-1,71; -0,65] |
| Woche 15-18 | | | | | | | |
| 33 | 3,01 (0,82) | -1,86 (0,19) | 31 | 2,88 (0,83) | -0,72 (0,21) | -1,14 [-1,70; -0,59] 0,0001 | -1,02 [-1,54; -0,50] |
| Woche 19-22 | | | | | | | |
| 33 | 3,01 (0,82) | -1,94 (0,18) | 31 | 2,88 (0,83) | -0,73 (0,19) | -1,21 [-1,74; -0,68] <,0001 | -1,14 [-1,66; -0,61] |
| Woche 23-26 | | | | | | | |
| 33 | 3,01 (0,82) | -1,87 (0,20) | 31 | 2,88 (0,83) | -0,63 (0,21) | -1,24 [-1,82; -0,67] <,0001 | -1,06 [-1,59; -0,54] |
| Woche 15-26 | | | | | | | |
| 33 | 3,01 (0,82) | -1,89 (0,19) | 31 | 2,88 (0,83) | -0,69 (0,20) | -1,20 [-1,74; -0,66] <,0001 | -1,10 [-1,63; -0,58] |
| 1) Schätzer aus einem gemischten Modell mit Meßwiederholungen (MMRM) mit Veränderung zu Baseline als abhängiger Variablen und den festen kategoriellen Effekten Behandlungsgruppe, Zeitpunkt, PFIC-Typ und Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt und den kontinuierlichen festen Kovariaten mittlerer Baseline-Score und Interaktion zwischen Baseline-Score und Zeitpunkt. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population. Quelle: MRX-502 Studienreport [31], Table 14.2.2.1.1 | | | | | | | |
| KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedge's g | | | | | | | |

In der PFIC-Hauptkohorte der klinischen Studie MRX-502 zeigte sich in der ITT-Analyse für den primären Zeitraum (Woche 15 bis 26) eine statistisch signifikante Verbesserung der Reduktion des 4-wöchentlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores basierend auf dem täglichen Maximum des morgendlichen und abendlichen Scores gegenüber Baseline unter Maralixibat-Therapie im Vergleich zu Placebo mit einer LS-Mittelwertdifferenz von -1,20 (95% KI [-1,74; -0,66]). Die standardisierte Mittelwertdifferenz lag bei -1,10 (95% KI [-1,63; -0,58]) und damit deutlich im relevanten Bereich.

Bereits ab dem Zeitraum der Woche 1 bis 6 und in jedem folgenden Zeitraum zeigte sich ein sehr konsistenter, statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Maralixibat über Placebo.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für "Morbidity: Pruritus - Veränderung des 4-wöchentlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores basierend auf dem täglichen Maximum des morgendlichen und abendlichen Scores gegenüber Baseline", MMRM über den gesamten Zeitverlauf, aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte.

| Maralixibat | | | Placebo | | | Maralixibat vs. Placebo | |
|--|---------------------|--|---------------|---------------------|--|-------------------------------------|-------------------------|
| N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | LS-MWD [95% KI] p-Wert ¹ | SMD [95% KI] |
| Gesamter Zeitverlauf | | | | | | | |
| 33 | 3,01 (0,82) | -1,73 (0,16) | 31 | 2,88 (0,83) | -0,65 (0,18) | -1,08 [-1,56; -0,61] <,0001 | -1,14 [-1,67; -0,61] |
| <p>1) Schätzer aus einem gemischten Modell mit Meßwiederholungen (MMRM) mit Veränderung zu Baseline als abhängiger Variablen und den festen kategoriellen Effekten Behandlungsgruppe, Zeitpunkt, PFIC-Typ und Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt und den kontinuierlichen festen Kovariaten mittlerer Baseline-Score und Interaktion zwischen Baseline-Score und Zeitpunkt. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population. Quelle: Eigene Berechnungen.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedge's g</p> | | | | | | | |

Die LS-Mittelwertdifferenz der mittleren Änderungen zu Baseline über den gesamten Beobachtungszeitraum bestätigen ebenfalls sehr konsistent den statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für Maralixibat über Placebo mit einer SMD von -1,14 (95% KI [-1,67; -0,61]).

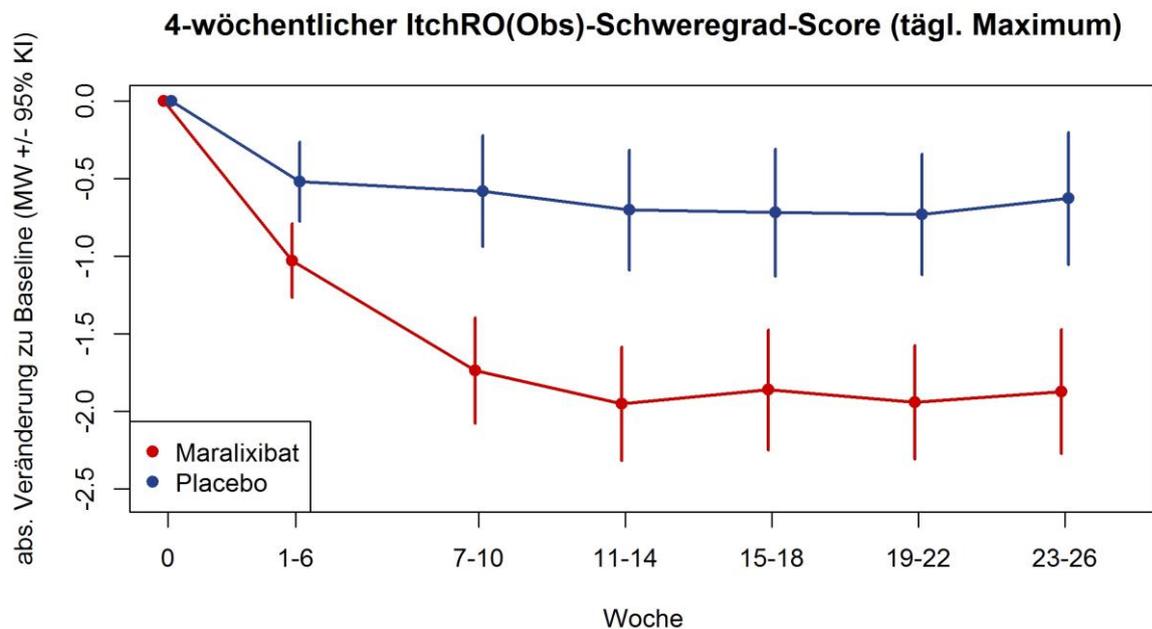


Abbildung 4-5: Mittelwert (\pm 95% Konfidenzintervall) der Änderung des 4-wöchentlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores basierend auf dem täglichen Maximum des morgendlichen und abendlichen Scores gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe über die Zeit (bis Woche 26) in der klinischen Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population.

ItchRO = Itch Reported Outcome; ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; MW = Mittelwert.
Quelle: Eigene Berechnungen.

ItchRO(Obs)-Ansprecher – PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population

ItchRO(Obs)-Ansprecher waren definiert als Patienten, die eine Änderung im 4-wöchentlichen mittleren morgendlichen ItchRO(Obs) Schweregrad von Baseline von ≤ -1.0 oder einen mittleren Schweregrad von ≤ 1.0 zu Woche 26 berichteten. Für die Bewertung des Ansprechens wurde der mittlere Schweregrad der drei 4-Wochen-Perioden (Wochen 15-18, 19-22 und 23-26) verwendet. Ein Patient wurde als Nicht-Ansprecher klassifiziert, wenn der mittlere 4-wöchentliche Score zu Baseline fehlte oder alle drei 4-Wochen-Perioden fehlten.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt "ItchRO(Obs) Response" zu Woche 26 aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte.

| Maralixibat | | Placebo | | Maralixibat vs. Placebo | | | | |
|---|------------------------------|---------|------------------------------|-------------------------|----------------------|----------------------|--------|---------|
| N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95% KI] | RR [95% KI] | RD [95% KI] | p(CMH) | p(Bar.) |
| 33 | 21 (63,6) | 31 | 8 (25,8) | 5,03 [1,72; 14,70] | 2,47 [1,29; 4,72] | 0,38 [0,15; 0,60] | 0,0026 | 0,0023 |
| Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population. Quelle: MRX-502 Studienreport [31], Table 14.2.2.3 | | | | | | | | |
| KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests; p(Bar.) = p-Wert von Barnards exaktem Test | | | | | | | | |

Die ItchRO(Obs)-Ansprechrate in der PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population der klinischen Studie MRX-502 betrug bis Woche 26 63,6 % unter Maralixibat und 25,8% unter Placebo. Das relative Risiko betrug 2,47 (95% KI [1,29; 4,72]) und war statistisch signifikant und klinisch relevant.

Morgendlicher ItchRO(Obs)-Schweregrad-Score ≤ 1 für >50% des Zeitraums – PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt "Morgendlicher ItchRO(Obs)-Schweregrad-Score ≤ 1 für >50% des Zeitraums" aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte.

| Zeit-raum | Maralixibat | | Placebo | | Maralixibat vs. Placebo | | | | |
|---|-------------|------------------------------|---------|------------------------------|-------------------------|----------------------|-----------------------|---------|---------|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95% KI] | RR [95% KI] | RD [95% KI] | P (CMH) | p(Bar.) |
| Woche 1-6 | 33 | 12 (36,4) | 31 | 6 (19,4) | 2,38 [0,76; 7,44] | 1,88 [0,80; 4,39] | 0,17 [-0,05; 0,39] | 0,1335 | 0,1416 |
| Woche 7-10 | 33 | 22 (66,7) | 31 | 11 (35,5) | 3,64 [1,30; 10,21] | 1,88 [1,10; 3,20] | 0,31 [0,08; 0,54] | 0,0133 | 0,0146 |
| Woche 11-14 | 33 | 23 (69,7) | 31 | 11 (35,5) | 4,18 [1,47; 11,89] | 1,96 [1,16; 3,32] | 0,34 [0,11; 0,57] | 0,0065 | 0,0082 |
| Woche 15-18 | 33 | 22 (66,7) | 31 | 12 (38,7) | 3,17 [1,14; 8,81] | 1,72 [1,04; 2,85] | 0,28 [0,04; 0,51] | 0,0263 | 0,0307 |
| Woche 19-22 | 33 | 24 (72,7) | 31 | 10 (32,3) | 5,60 [1,91; 16,40] | 2,25 [1,30; 3,91] | 0,40 [0,18; 0,63] | 0,0013 | 0,0016 |
| Woche 19-26 | 33 | 23 (69,7) | 31 | 7 (22,6) | 7,89 [2,57; 24,23] | 3,09 [1,55; 6,15] | 0,47 [0,26; 0,69] | 0,0002 | 0,0001 |
| Woche 15-26 | 33 | 24 (72,7) | 31 | 11 (35,5) | 4,85 [1,68; 14,02] | 2,05 [1,22; 3,44] | 0,37 [0,15; 0,60] | 0,0030 | 0,0037 |
| Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population. Quelle: MRX-502 Studienreport [31], Table 14.2.4.16 | | | | | | | | | |
| KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests; p(Bar.) = p-Wert von Barnards exaktem Test | | | | | | | | | |

Zusätzlich wurde als Ansprechende auf die Studienmedikation anhand eines Scores von ≤ 1 für $>50\%$ des Zeitraums betrachtet. Ab dem Zeitraum Woche 7-10 zeigte sich konsistent ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Maralixibat in jedem betrachteten Zeitintervall mit relativen Risiken im Bereich von 1,88 und 3,09.

Mittlerer morgendlicher ItchRO(Obs)-Schweregrad-Score ≤ 1 zu Woche 26 – PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt "Mittlerer morgendlicher ItchRO(Obs)-Schweregrad-Score ≤ 1 zu Woche 26" aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte.

| Maralixibat | | Placebo | | Maralixibat vs. Placebo | | | | |
|---|------------------------------|---------|------------------------------|-------------------------|----------------------|----------------------|--------|---------|
| N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95% KI] | RR [95% KI] | RD [95% KI] | p(CMH) | p(Bar.) |
| 33 | 18 (54,5) | 31 | 5 (16,1) | 5,91 [1,79; 19,50] | 3,15 [1,34; 7,38] | 0,38 [0,16; 0,61] | 0,0025 | 0,0028 |
| Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population. Quelle: Eigene Berechnungen. | | | | | | | | |
| KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests; p(Bar.) = p-Wert von Barnards exaktem Test | | | | | | | | |

Betrachtet man nur den Schweregrad-Score des ItchRO(Obs) ≤ 1 an Woche 26, so liegt der Anteil Ansprecher unter Maralixibat bei 54,5%, unter Placebo bei 16,1%. Das relative Risiko liegt bei 3,15 (95% KI [1,34; 7,38]), ist statistisch signifikant und klinisch relevant und unterstreicht den großen Behandlungseffekt von Maralixibat gegenüber Placebo.

Anteil der Tage mit einem Wert von ≤ 1 Punkt im ItchRO(Obs) in der Erhebung am Morgen – PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt "Anteil der Tage mit einem Wert von ≤ 1 Punkt im ItchRO(Obs)" aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte.

| | Maralixibat | Placebo | Maralixibat vs. Placebo |
|---|-------------|-------------|-------------------------|
| Anzahl Patienten | 33 | 30 | RR: 2,01 [1,92; 2,10] |
| Summe der Tage im Beobachtungszeitraum | 6126 | 5311 | OR: 3,82 [3,52; 4,14] |
| Summe der Tage mit Erhebung, N ¹⁾ | 5562 | 4970 | RD: 0,32 [0,30; 0,34] |
| Tage mit ≤ 1 Punkt, n (%) | 3568 (64,2) | 1585 (31,9) | p(CMH) < 0,0001 |
| 1) Anzahl der Erhebungen in der Bezugsperiode. Die maximal mögliche Anzahl an Erhebungen entspricht der kumulierten Anzahl der Tage, in denen sich alle Personen im Studienzeitraum befanden. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population. Quelle: Eigene Berechnungen | | | |
| OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests | | | |

In einer post-hoc durchgeführten Analyse, die in dieser Form im vorherigen Verfahren zu Maralixibat im Anwendungsgebiet Allagile-Syndrom gefordert wurde, wurde der Anteil Tage mit einem Schweregrad-Score von ≤ 1 Punkt im ItchRO(Obs) in der Erhebung am Morgen

bewertet. An 64,2 Tagen lag der Score unter Maralixibat bei ≤ 1 Punkt, unter Placebo lag der Anteil bei 31,9 Tagen. Das relative Risiko liegt bei 2,01 (95% KI [1,92; 2,10]), ist statistisch signifikant und klinisch relevant und unterstreicht den großen Vorteil von Maralixibat gegenüber Placebo.

Anzahl Tage mit morgendlichem ItchRO(Obs)-Schweregrad-Score ≤ 1 über die letzten 84 Studientage – PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population

Tabelle 4-31: Ergebnisse für "Morbidität: Pruritus - Anzahl Tage mit morgendlichem ItchRO(Obs)-Schweregrad-Score ≤ 1 über die letzten 84 Studientage" aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte.

| Maralixibat | | | Placebo | | | Maralixibat vs. Placebo | |
|--|---------------------|---|---------------|---------------------|---|-------------------------------------|----------------------|
| N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungzeitpunkt ¹ | N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungzeitpunkt ¹ | LS-MWD [95% KI] p-Wert ¹ | SMD [95% KI] |
| Letzte 84 Studientage | | | | | | | |
| 33 | 0,00 (0,00) | 54,82 (5,76) | 31 | 0,00 (0,00) | 26,33 (6,33) | 28,49 [13,11; 43,87] 0,0005 | 0,92 [0,40; 1,43] |
| 1) Schätzer aus einem ANOVA-Modell mit Anzahl Tage als abhängiger Variablen und den festen kategoriellen Effekten Behandlungsgruppe und PFIC-Typ. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population. Quelle: Eigene Berechnungen. | | | | | | | |
| KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedge's g | | | | | | | |

In einer weiteren Analyse wurde der Anteil Tage mit einem Schweregrad-Score von ≤ 1 Punkt im ItchRO(Obs) über die letzten 84 Studientage in der Erhebung am Morgen bewertet. An 54,8 Tagen lag der Score unter Maralixibat bei ≤ 1 Punkt, unter Placebo lag der Anteil bei 26,3 Tagen. Die LS-Mittelwertdifferenz lag bei 28,5 (95% KI [13,11; 43,87]), die SMD bei 0,92 (95% KI [0,40; 1,43]) und ist statistisch signifikant sowie klinisch relevant und unterstreicht den großen Vorteil von Maralixibat gegenüber Placebo.

Klinische Kratzskala – PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population

Tabelle 4-32: Ergebnisse für "Morbidität: Pruritus - Veränderung des Scores der klinischen Kratzskala (CSS) gegenüber Baseline" aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte.

| Maralixibat | | | Placebo | | | Maralixibat vs. Placebo | |
|--------------------|---------------------|--|---------------|---------------------|--|-------------------------------------|-------------------------|
| N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | LS-MWD [95% KI] p-Wert ¹ | SMD [95% KI] |
| Woche 2 | | | | | | | |
| 33 | 2,79 (0,74) | -0,94 (0,15) | 31 | 2,61 (0,99) | -0,38 (0,16) | -0,56 [-0,99; -0,14] 0,0097 | -0,66 [-1,16; -0,16] |
| Woche 4 | | | | | | | |
| 33 | 2,79 (0,74) | -1,00 (0,19) | 31 | 2,61 (0,99) | -0,57 (0,19) | -0,43 [-0,95; 0,09] 0,1053 | -0,41 [-0,90; 0,09] |
| Woche 6 | | | | | | | |
| 33 | 2,79 (0,74) | -1,57 (0,18) | 31 | 2,61 (0,99) | -0,67 (0,19) | -0,90 [-1,41; -0,39] 0,0008 | -0,87 [-1,39; -0,36] |
| Woche 10 | | | | | | | |
| 33 | 2,79 (0,74) | -1,59 (0,19) | 31 | 2,61 (0,99) | -0,42 (0,21) | -1,17 [-1,74; -0,61] <,0001 | -1,04 [-1,56; -0,51] |
| Woche 14 | | | | | | | |
| 33 | 2,79 (0,74) | -1,69 (0,21) | 31 | 2,61 (0,99) | -0,78 (0,22) | -0,90 [-1,50; -0,30] 0,0040 | -0,74 [-1,25; -0,23] |
| Woche 18 | | | | | | | |
| 33 | 2,79 (0,74) | -1,89 (0,21) | 31 | 2,61 (0,99) | -0,69 (0,22) | -1,20 [-1,79; -0,61] 0,0001 | -1,01 [-1,53; -0,49] |
| Woche 22 | | | | | | | |
| 33 | 2,79 (0,74) | -1,77 (0,20) | 31 | 2,61 (0,99) | -0,57 (0,22) | -1,20 [-1,79; -0,61] 0,0001 | -1,01 [-1,53; -0,49] |
| Woche 26 | | | | | | | |
| 33 | 2,79 (0,74) | -1,82 (0,19) | 31 | 2,61 (0,99) | -0,83 (0,21) | -0,98 [-1,54; -0,43] 0,0008 | -0,87 [-1,38; -0,36] |
| Woche 18-26 | | | | | | | |
| 33 | 2,79 (0,74) | -1,83 (0,18) | 31 | 2,61 (0,99) | -0,70 (0,20) | -1,13 [-1,65; -0,60] <,0001 | -1,06 [-1,59; -0,54] |

1) Schätzer aus einem gemischten Modell mit Meßwiederholungen (MMRM) mit Veränderung zu Baseline als abhängiger Variablen und den festen kategoriellen Effekten Behandlungsgruppe, Zeitpunkt, PFIC-Typ und Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt und den kontinuierlichen festen Kovariaten mittlerer Baseline-Score und Interaktion zwischen Baseline-Score und Zeitpunkt.

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population.

Quelle: MRX-502 Studienreport [31], Table 14.2.4.20.1

| Maralixibat | | | Placebo | | | Maralixibat vs. Placebo | |
|--|----------------------|--|----------------|----------------------|--|-------------------------------------|--------------|
| N zu Base-line | MW (SD) zu Base-line | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | N zu Base-line | MW (SD) zu Base-line | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | LS-MWD [95% KI] p-Wert ¹ | SMD [95% KI] |
| KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedge's g | | | | | | | |

Für die Veränderung des Scores der klinischen Kratzskala (CSS) gegenüber Baseline zeigen sich statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile zu Gunsten von Maralixibat zu jedem Erhebungszeitpunkt ab Woche 6 und auch im Zeitintervall von Woche 18 bis 26. Im Zeitintervall von Woche 18 bis 26 ergab sich eine SMD von -1,06 (95% KI [-1,59; -0,54]) und damit ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Maralixibat über Placebo.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für "Morbidität: Pruritus - Veränderung des Scores der klinischen Kratzskala (CSS) gegenüber Baseline", MMRM über den gesamten Zeitverlauf, aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte.

| Maralixibat | | | Placebo | | | Maralixibat vs. Placebo | |
|---|----------------------|--|----------------|----------------------|--|-------------------------------------|-------------------------|
| N zu Base-line | MW (SD) zu Base-line | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | N zu Base-line | MW (SD) zu Base-line | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | LS-MWD [95% KI] p-Wert ¹ | SMD [95% KI] |
| Gesamter Zeitverlauf | | | | | | | |
| 33 | 2,79 (0,74) | -1,53 (0,15) | 31 | 2,61 (0,99) | -0,62 (0,16) | -0,92 [-1,33; -0,51] <,0001 | -1,10 [-1,62; -0,57] |
| 1) Schätzer aus einem gemischten Modell mit Meßwiederholungen (MMRM) mit Veränderung zu Baseline als abhängiger Variablen und den festen kategoriellen Effekten Behandlungsgruppe, Zeitpunkt, PFIC-Typ und Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt und den kontinuierlichen festen Kovariaten mittlerer Baseline-Score und Interaktion zwischen Baseline-Score und Zeitpunkt. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population. Quelle: Eigene Berechnungen. | | | | | | | |
| KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedge's g | | | | | | | |

Auch über den gesamten Zeitverlauf zeigt sich die LS-Mittelwertdifferenz mittels MMRM von -0,92 (95% KI [-1,33; -0,51]) und einer SMD von -1,10 (95% KI [-1,62; -0,57]) als statistisch signifikant und klinisch relevant zum Vorteil von Maralixibat im Vergleich zu Placebo.

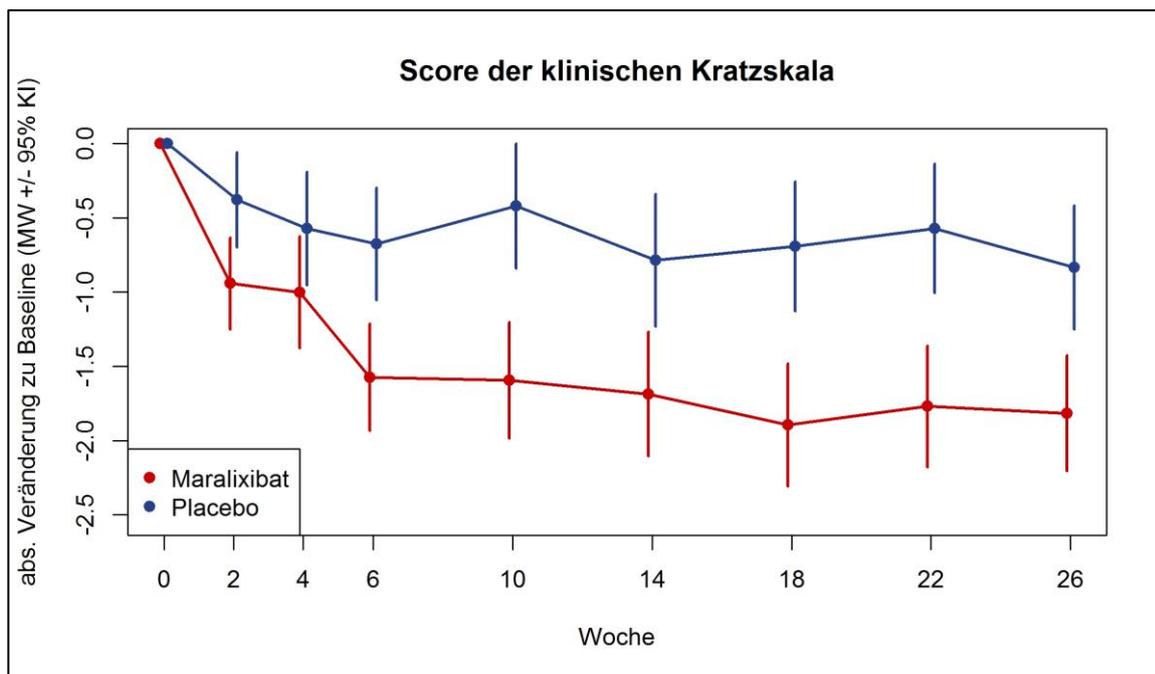


Abbildung 4-6: Mittelwert (\pm 95% Konfidenzintervall) der Veränderung des Scores der klinischen Kratzskala (CSS) gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe über die Zeit (bis Woche 26) in der klinischen Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population.

ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; MW = Mittelwert.

Quelle: Eigene Berechnungen.

EDQ(Obs) morgendlicher Juckreiz-Schweregrad-Score – PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population

Tabelle 4-34: Ergebnisse für "Morbidität: Pruritus - Veränderung des morgendlichen EDQ(Obs) Juckreiz-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline" aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte.

| Maralixibat | | | Placebo | | | Maralixibat vs. Placebo | |
|-------------------|---------------------|--|---------------|---------------------|--|-------------------------------------|----------------------|
| N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | LS-MWD [95% KI] p-Wert ¹ | SMD [95% KI] |
| Woche 1-6 | | | | | | | |
| 27 | 3,84 (0,83) | -0,97 (0,14) | 26 | 3,88 (0,84) | -0,50 (0,16) | -0,47 [-0,89; -0,06] 0,0264 | -0,62 [-1,17; -0,07] |
| Woche 7-10 | | | | | | | |

| Maralixibat | | | Placebo | | | Maralixibat vs. Placebo | |
|---|----------------------|--|----------------|----------------------|--|-------------------------------------|-------------------------|
| N zu Base-line | MW (SD) zu Base-line | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | N zu Base-line | MW (SD) zu Base-line | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | LS-MWD [95% KI] p-Wert ¹ | SMD [95% KI] |
| 27 | 3,84 (0,83) | -1,65 (0,20) | 26 | 3,88 (0,84) | -0,55 (0,21) | -1,10 [-1,67; -0,53] 0,0003 | -1,05 [-1,62; -0,47] |
| Woche 11-14 | | | | | | | |
| 27 | 3,84 (0,83) | -1,84 (0,21) | 26 | 3,88 (0,84) | -0,68 (0,22) | -1,16 [-1,78; -0,55] 0,0004 | -1,03 [-1,60; -0,45] |
| Woche 15-18 | | | | | | | |
| 27 | 3,84 (0,83) | -1,71 (0,22) | 26 | 3,88 (0,84) | -0,65 (0,23) | -1,06 [-1,70; -0,42] 0,0017 | -0,90 [-1,46; -0,33] |
| Woche 19-22 | | | | | | | |
| 27 | 3,84 (0,83) | -1,77 (0,21) | 26 | 3,88 (0,84) | -0,68 (0,23) | -1,09 [-1,71; -0,47] 0,0009 | -0,96 [-1,53; -0,39] |
| Woche 23-26 | | | | | | | |
| 27 | 3,84 (0,83) | -1,72 (0,22) | 26 | 3,88 (0,84) | -0,58 (0,24) | -1,14 [-1,80; -0,49] 0,0009 | -0,95 [-1,52; -0,38] |
| Woche 15-26 | | | | | | | |
| 27 | 3,84 (0,83) | -1,74 (0,21) | 26 | 3,88 (0,84) | -0,64 (0,23) | -1,10 [-1,72; -0,47] 0,0009 | -0,96 [-1,53; -0,39] |
| <p>1) Schätzer aus einem gemischten Modell mit Meßwiederholungen (MMRM) mit Veränderung zu Baseline als abhängiger Variablen und den festen kategoriellen Effekten Behandlungsgruppe, Zeitpunkt, PFIC-Typ und Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt und den kontinuierlichen festen Kovariaten mittlerer Baseline-Score und Interaktion zwischen Baseline-Score und Zeitpunkt.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population.</p> <p>Quelle: MRX-502 Studienreport [31], Table 14.2.4.23.2.1</p> | | | | | | | |
| <p>KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedge's g</p> | | | | | | | |

In der PFIC-Hauptkohorte der klinischen Studie MRX-502 zeigte sich im Endpunkt Veränderung des morgendlichen EDQ(Obs) Juckreiz-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline für den primären Zeitraum (Woche 15 bis 26) eine statistisch signifikante Verbesserung der Reduktion unter Maralixibat-Therapie im Vergleich zu Placebo mit einer LS-Mittelwertdifferenz von -1,10 (95% KI [-1,72; -0,47]). Die standardisierte Mittelwertdifferenz lag bei -0,96 (95% KI [-1,53; -0,39]) und damit deutlich im relevanten Bereich.

Bereits ab dem Zeitraum der Woche 7 bis 10 und in jedem folgenden Zeitraum zeigte sich ein sehr konsistenter, statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Maralixibat über Placebo.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für "Morbidität: Pruritus - Veränderung des morgendlichen EDQ(Obs) Juckreiz-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline", MMRM über den gesamten Zeitverlauf, aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte.

| Maralixibat | | | Placebo | | | Maralixibat vs. Placebo | |
|--|----------------------|--|----------------|----------------------|--|-------------------------------------|-------------------------|
| N zu Base-line | MW (SD) zu Base-line | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | N zu Base-line | MW (SD) zu Base-line | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | LS-MWD [95% KI] p-Wert ¹ | SMD [95% KI] |
| Gesamter Zeitverlauf | | | | | | | |
| 27 | 3,84 (0,83) | -1,61 (0,19) | 26 | 3,88 (0,84) | -0,61 (0,21) | -1,00 [-1,56; -0,45] 0,0007 | -0,98 [-1,55; -0,41] |
| <p>1) Schätzer aus einem gemischten Modell mit Meßwiederholungen (MMRM) mit Veränderung zu Baseline als abhängiger Variablen und den festen kategoriellen Effekten Behandlungsgruppe, Zeitpunkt, PFIC-Typ und Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt und den kontinuierlichen festen Kovariaten mittlerer Baseline-Score und Interaktion zwischen Baseline-Score und Zeitpunkt. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population. Quelle: Eigene Berechnungen.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedge's g</p> | | | | | | | |

Die LS-Mittelwertdifferenz der mittleren Änderungen zu Baseline über den gesamten Beobachtungszeitraum bestätigen ebenfalls sehr konsistent den statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für Maralixibat über Placebo mit einer SMD von -0,98 (95% KI [-1,55; -0,41]).

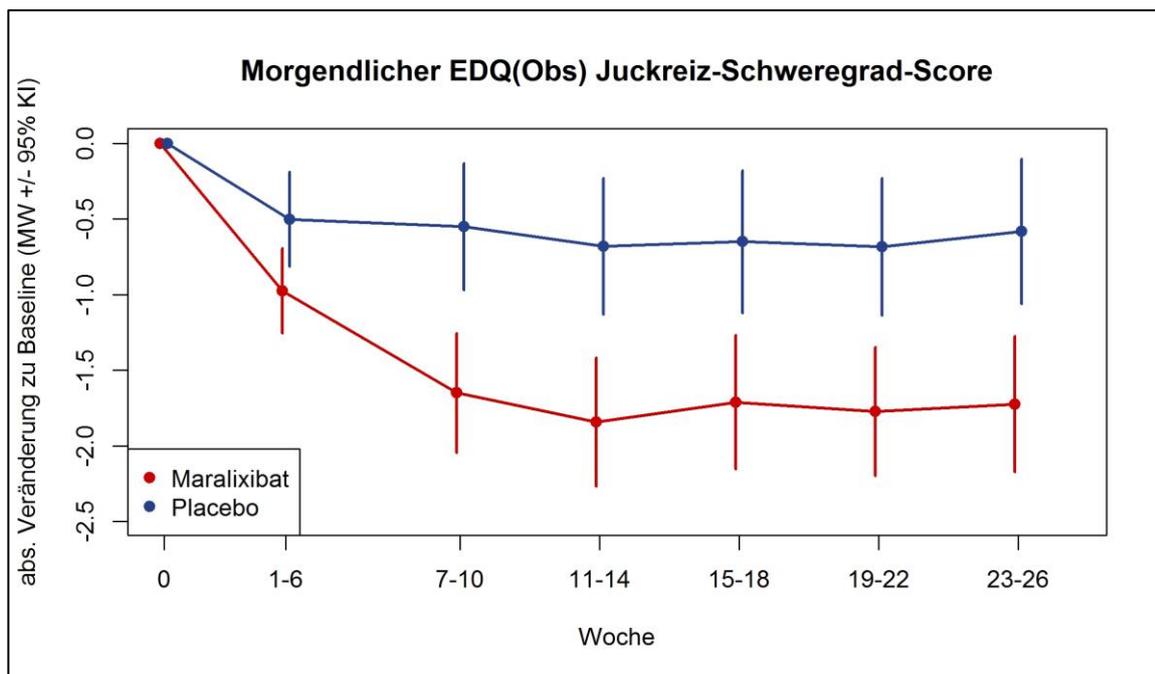


Abbildung 4-7: Mittelwert (\pm 95% Konfidenzintervall) der Veränderung des morgentlichen EDQ(Obs) Juckreiz-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe über die Zeit (bis Woche 26) in der klinischen Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population.

EDQ = Exploratory Diary Questionnaire; ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; MW = Mittelwert; Obs = Observer.

Quelle: Eigene Berechnungen.

EDQ(Obs) abendlicher Juckreiz-Schweregrad-Score – PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population

Tabelle 4-36: Ergebnisse für "Morbidität: Pruritus - Veränderung des abendlichen EDQ(Obs) Juckreiz-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline" aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte.

| Maralixibat | | | Placebo | | | Maralixibat vs. Placebo | |
|--------------------|---------------------|--|---------------|---------------------|--|-------------------------------------|----------------------|
| N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | LS-MWD [95% KI] p-Wert ¹ | SMD [95% KI] |
| Woche 1-6 | | | | | | | |
| 27 | 3,79 (0,82) | -0,95 (0,15) | 26 | 3,82 (0,86) | -0,57 (0,16) | -0,38 [-0,81; 0,05] 0,0852 | -0,48 [-1,02; 0,07] |
| Woche 7-10 | | | | | | | |
| 27 | 3,79 (0,82) | -1,56 (0,20) | 26 | 3,82 (0,86) | -0,64 (0,21) | -0,92 [-1,50; -0,34] 0,0026 | -0,86 [-1,42; -0,29] |
| Woche 11-14 | | | | | | | |

| Maralixibat | | | Placebo | | | Maralixibat vs. Placebo | |
|--|----------------------|--|----------------|----------------------|--|-------------------------------------|-------------------------|
| N zu Base-line | MW (SD) zu Base-line | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | N zu Base-line | MW (SD) zu Base-line | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | LS-MWD [95% KI] p-Wert ¹ | SMD [95% KI] |
| 27 | 3,79 (0,82) | -1,68 (0,21) | 26 | 3,82 (0,86) | -0,75 (0,23) | -0,92 [-1,54; -0,31] 0,0042 | -0,81 [-1,37; -0,25] |
| Woche 15-18 | | | | | | | |
| 27 | 3,79 (0,82) | -1,59 (0,22) | 26 | 3,82 (0,86) | -0,68 (0,24) | -0,91 [-1,56; -0,26] 0,0069 | -0,76 [-1,32; -0,21] |
| Woche 19-22 | | | | | | | |
| 27 | 3,79 (0,82) | -1,69 (0,21) | 26 | 3,82 (0,86) | -0,75 (0,22) | -0,94 [-1,55; -0,33] 0,0032 | -0,84 [-1,40; -0,28] |
| Woche 23-26 | | | | | | | |
| 27 | 3,79 (0,82) | -1,63 (0,21) | 26 | 3,82 (0,86) | -0,61 (0,23) | -1,02 [-1,65; -0,39] 0,0020 | -0,88 [-1,45; -0,32] |
| Woche 15-26 | | | | | | | |
| 27 | 3,79 (0,82) | -1,64 (0,21) | 26 | 3,82 (0,86) | -0,68 (0,23) | -0,96 [-1,57; -0,34] 0,0029 | -0,85 [-1,41; -0,29] |
| 1) Schätzer aus einem gemischten Modell mit Meßwiederholungen (MMRM) mit Veränderung zu Baseline als abhängiger Variablen und den festen kategoriellen Effekten Behandlungsgruppe, Zeitpunkt, PFIC-Typ und Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt und den kontinuierlichen festen Kovariaten mittlerer Baseline-Score und Interaktion zwischen Baseline-Score und Zeitpunkt. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population. Quelle: MRX-502 Studienreport [31], Table 14.2.4.23.2.1 | | | | | | | |
| KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedge's g | | | | | | | |

In der PFIC-Hauptkohorte der klinischen Studie MRX-502 zeigte sich im Endpunkt Veränderung des abendlichen EDQ(Obs) Juckreiz-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline für den primären Zeitraum (Woche 15 bis 26) eine statistisch signifikante Verbesserung der Reduktion unter Maralixibat-Therapie im Vergleich zu Placebo mit einer LS-Mittelwertdifferenz von -0,96 (95% KI [-1,57; -0,34]). Die standardisierte Mittelwertdifferenz lag bei -0,85 (95% KI [-1,41; -0,29]) und damit im relevanten Bereich.

Bereits ab dem Zeitraum der Woche 7 bis 10 und in jedem folgenden Zeitraum zeigte sich ein sehr konsistenter, statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Maralixibat über Placebo.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für "Morbidität: Pruritus - Veränderung des abendlichen EDQ(Obs) Juckreiz-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline", MMRM über den gesamten Zeitverlauf, aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte.

| Maralixibat | | | Placebo | | | Maralixibat vs. Placebo | |
|--|---------------------|--|---------------|---------------------|--|-------------------------------------|-------------------------|
| N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | LS-MWD [95% KI] p-Wert ¹ | SMD [95% KI] |
| Gesamter Zeitverlauf | | | | | | | |
| 27 | 3,79 (0,82) | -1,52 (0,19) | 26 | 3,82 (0,86) | -0,67 (0,21) | -0,85 [-1,41; -0,29] 0,0038 | -0,82 [-1,38; -0,26] |
| <p>1) Schätzer aus einem gemischten Modell mit Meßwiederholungen (MMRM) mit Veränderung zu Baseline als abhängiger Variablen und den festen kategoriellen Effekten Behandlungsgruppe, Zeitpunkt, PFIC-Typ und Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt und den kontinuierlichen festen Kovariaten mittlerer Baseline-Score und Interaktion zwischen Baseline-Score und Zeitpunkt. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population. Quelle: Eigene Berechnungen.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedge's g</p> | | | | | | | |

Die LS-Mittelwertdifferenz der mittleren Änderungen zu Baseline über den gesamten Beobachtungszeitraum bestätigen ebenfalls sehr konsistent den statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für Maralixibat über Placebo mit einer SMD von -0,82 (95% KI [-1,38; -0,26]).

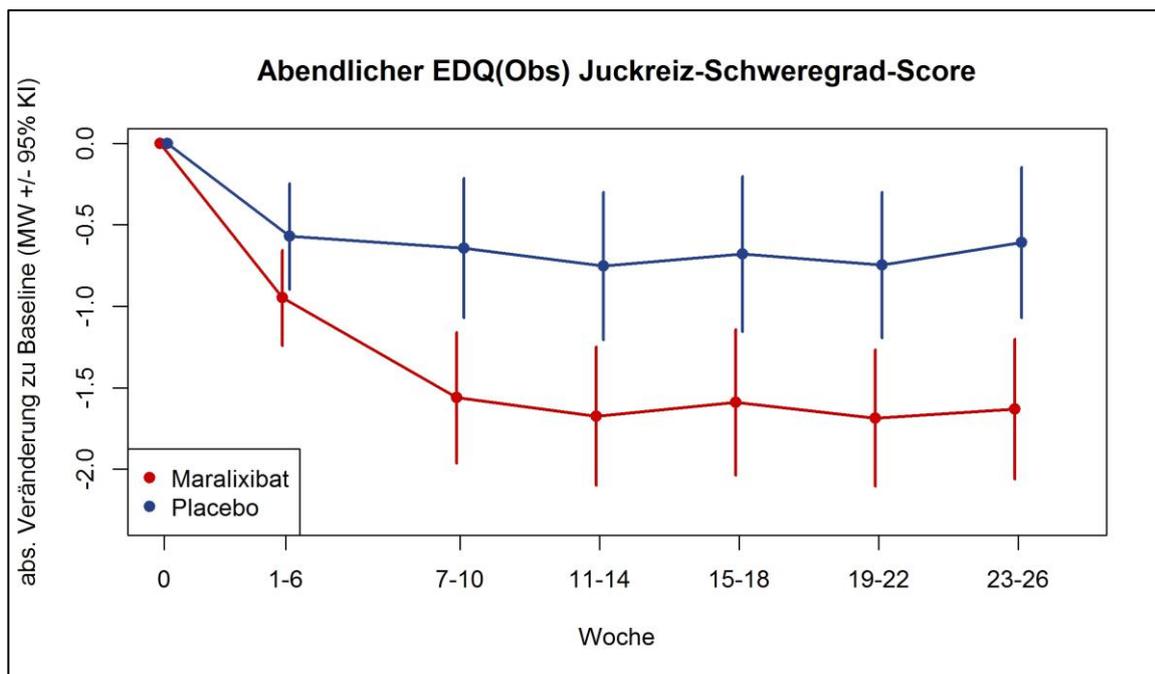


Abbildung 4-8: Mittelwert (\pm 95% Konfidenzintervall) der Veränderung des abendlichen EDQ(Obs) Juckreiz-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe über die Zeit (bis Woche 26) in der klinischen Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population.

EDQ = Exploratory Diary Questionnaire; ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; MW = Mittelwert; Obs = Observer.

Quelle: Eigene Berechnungen.

EDQ(Obs) Juckreiz-Schweregrad-Score basierend auf dem täglichen Maximum des morgendlichen und abendlichen Scores – PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population

Tabelle 4-38: Ergebnisse für "Morbidity: Pruritus - Veränderung des EDQ(Obs) Juckreiz-Schweregrad-Scores basierend auf dem täglichen Maximum des morgendlichen und abendlichen Scores gegenüber Baseline" aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte.

| Maralixibat | | | Placebo | | | Maralixibat vs. Placebo | |
|-------------------|---------------------|--|---------------|---------------------|--|-------------------------------------|----------------------|
| N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | LS-MWD [95% KI] p-Wert ¹ | SMD [95% KI] |
| Woche 1-6 | | | | | | | |
| 27 | 4,01 (0,79) | -0,96 (0,15) | 26 | 4,04 (0,79) | -0,57 (0,16) | -0,39 [-0,82; 0,04] 0,0761 | -0,49 [-1,04; 0,06] |
| Woche 7-10 | | | | | | | |
| 27 | 4,01 (0,79) | -1,64 (0,20) | 26 | 4,04 (0,79) | -0,64 (0,22) | -1,00 [-1,59; -0,42] 0,0012 | -0,93 [-1,50; -0,36] |

| Maralixibat | | | Placebo | | | Maralixibat vs. Placebo | |
|---|---------------------|--|---------------|---------------------|--|-------------------------------------|-------------------------|
| N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | LS-MWD [95% KI] p-Wert ¹ | SMD [95% KI] |
| Woche 11-14 | | | | | | | |
| 27 | 4,01 (0,79) | -1,82 (0,21) | 26 | 4,04 (0,79) | -0,78 (0,23) | -1,03 [-1,66; -0,41] 0,0017 | -0,90 [-1,46; -0,33] |
| Woche 15-18 | | | | | | | |
| 27 | 4,01 (0,79) | -1,74 (0,22) | 26 | 4,04 (0,79) | -0,75 (0,24) | -0,99 [-1,64; -0,34] 0,0034 | -0,83 [-1,39; -0,27] |
| Woche 19-22 | | | | | | | |
| 27 | 4,01 (0,79) | -1,82 (0,21) | 26 | 4,04 (0,79) | -0,79 (0,22) | -1,03 [-1,64; -0,42] 0,0014 | -0,91 [-1,48; -0,35] |
| Woche 23-26 | | | | | | | |
| 27 | 4,01 (0,79) | -1,76 (0,22) | 26 | 4,04 (0,79) | -0,70 (0,24) | -1,06 [-1,71; -0,41] 0,0019 | -0,89 [-1,45; -0,32] |
| Woche 15-26 | | | | | | | |
| 27 | 4,01 (0,79) | -1,77 (0,21) | 26 | 4,04 (0,79) | -0,74 (0,23) | -1,03 [-1,65; -0,41] 0,0016 | -0,90 [-1,47; -0,34] |
| <p>1) Schätzer aus einem gemischten Modell mit Meßwiederholungen (MMRM) mit Veränderung zu Baseline als abhängiger Variablen und den festen kategoriellen Effekten Behandlungsgruppe, Zeitpunkt, PFIC-Typ und Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt und den kontinuierlichen festen Kovariaten mittlerer Baseline-Score und Interaktion zwischen Baseline-Score und Zeitpunkt.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population.</p> <p>Quelle: MRX-502 Studienreport [31], Table 14.2.4.23.2.1</p> | | | | | | | |
| <p>KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedge's g</p> | | | | | | | |

In der PFIC-Hauptkohorte der klinischen Studie MRX-502 zeigte sich in der ITT-Analyse für den primären Zeitraum (Woche 15 bis 26) eine statistisch signifikante Veränderung des EDQ(Obs) Juckreiz-Schweregrad-Scores basierend auf dem täglichen Maximum des morgendlichen und abendlichen Scores gegenüber Baseline unter Maralixibat-Therapie im Vergleich zu Placebo mit einer LS-Mittelwertdifferenz von -1,03 (95% KI [-1,65; -0,41]). Die standardisierte Mittelwertdifferenz lag bei -0,90 (95% KI [-1,47; -0,34]) und damit im relevanten Bereich.

Bereits ab dem Zeitraum der Woche 7 bis 10 und in jedem folgenden Zeitraum zeigte sich ein sehr konsistenter, statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Maralixibat über Placebo.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für "Morbidität: Pruritus - Veränderung des EDQ(Obs) Juckreiz-Schweregrad-Scores basierend auf dem täglichen Maximum des morgendlichen und abendlichen Scores gegenüber Baseline", MMRM über den gesamten Zeitverlauf, aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte.

| Maralixibat | | | Placebo | | | Maralixibat vs. Placebo | |
|--|---------------------|--|---------------|---------------------|--|-------------------------------------|-------------------------|
| N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | LS-MWD [95% KI] p-Wert ¹ | SMD [95% KI] |
| Gesamter Zeitverlauf | | | | | | | |
| 27 | 4,01 (0,79) | -1,62 (0,19) | 26 | 4,04 (0,79) | -0,71 (0,21) | -0,92 [-1,48; -0,35] 0,0020 | -0,88 [-1,45; -0,32] |
| <p>1) Schätzer aus einem gemischten Modell mit Meßwiederholungen (MMRM) mit Veränderung zu Baseline als abhängiger Variablen und den festen kategoriellen Effekten Behandlungsgruppe, Zeitpunkt, PFIC-Typ und Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt und den kontinuierlichen festen Kovariaten mittlerer Baseline-Score und Interaktion zwischen Baseline-Score und Zeitpunkt. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population. Quelle: Eigene Berechnungen.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedge's g</p> | | | | | | | |

Die LS-Mittelwertdifferenz der mittleren Änderungen zu Baseline über den gesamten Beobachtungszeitraum bestätigen ebenfalls sehr konsistent den statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für Maralixibat über Placebo mit einer SMD von -0,88 (95% KI [-1,45; -0,32]).

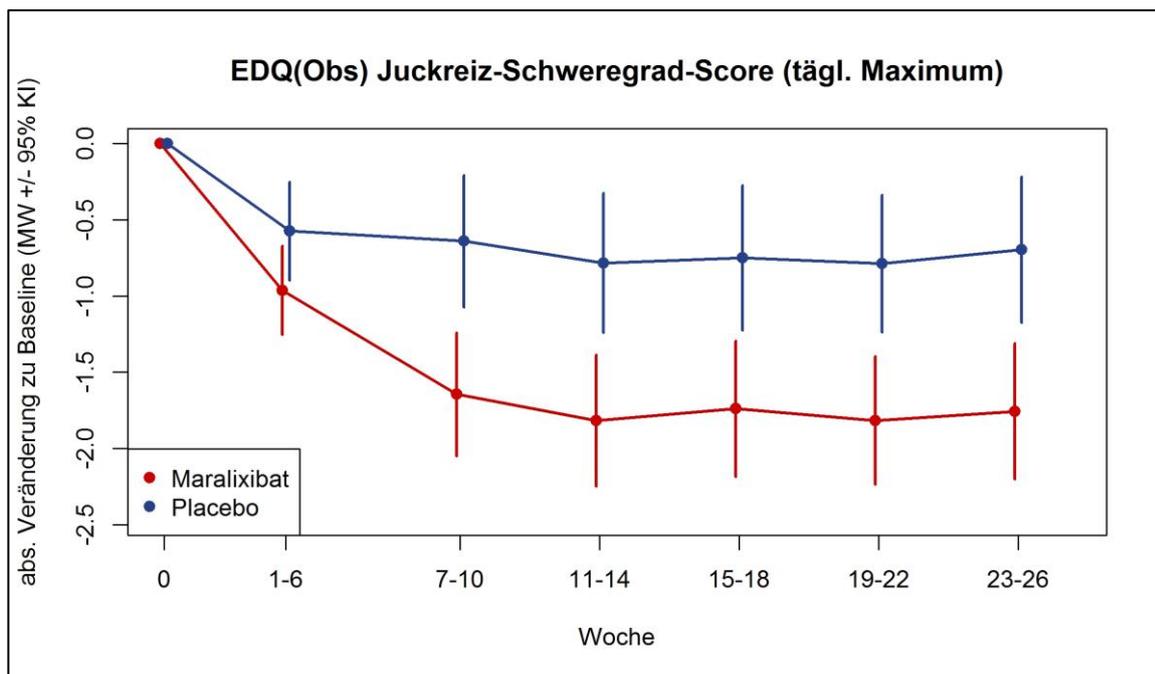


Abbildung 4-9: Mittelwert (\pm 95% Konfidenzintervall) der Veränderung des EDQ(Obs) Juckreiz-Schweregrad-Scores basierend auf dem täglichen Maximum des morgendlichen und abendlichen Scores gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe über die Zeit (bis Woche 26) in der klinischen Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population.

EDQ = Exploratory Diary Questionnaire; ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; MW = Mittelwert; Obs = Observer.

Quelle: Eigene Berechnungen.

EDQ(Obs) Schlafstörungs-Score – PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population

Tabelle 4-40: Ergebnisse für "Morbidität: Pruritus - Veränderung des EDQ(Obs) Schlafstörungs-Scores gegenüber Baseline" aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte.

| Maralixibat | | | Placebo | | | Maralixibat vs. Placebo | |
|--------------------|---------------------|--|---------------|---------------------|--|-------------------------------------|----------------------|
| N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | LS-MWD [95% KI] p-Wert ¹ | SMD [95% KI] |
| Woche 1-6 | | | | | | | |
| 27 | 3,70 (0,81) | -1,05 (0,14) | 26 | 3,66 (0,95) | -0,50 (0,16) | -0,55 [-0,97; -0,12] 0,0133 | -0,70 [-1,25; -0,14] |
| Woche 7-10 | | | | | | | |
| 27 | 3,70 (0,81) | -1,66 (0,18) | 26 | 3,66 (0,95) | -0,45 (0,20) | -1,21 [-1,75; -0,67] <,0001 | -1,22 [-1,81; -0,63] |
| Woche 11-14 | | | | | | | |

| Maralixibat | | | Placebo | | | Maralixibat vs. Placebo | |
|--|----------------------|--|----------------|----------------------|--|-------------------------------------|-------------------------|
| N zu Base-line | MW (SD) zu Base-line | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | N zu Base-line | MW (SD) zu Base-line | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | LS-MWD [95% KI] p-Wert ¹ | SMD [95% KI] |
| 27 | 3,70 (0,81) | -1,84 (0,19) | 26 | 3,66 (0,95) | -0,52 (0,21) | -1,32 [-1,89; -0,76] <,0001 | -1,27 [-1,86; -0,68] |
| Woche 15-18 | | | | | | | |
| 27 | 3,70 (0,81) | -1,71 (0,21) | 26 | 3,66 (0,95) | -0,53 (0,22) | -1,18 [-1,78; -0,58] 0,0003 | -1,07 [-1,64; -0,49] |
| Woche 19-22 | | | | | | | |
| 27 | 3,70 (0,81) | -1,80 (0,20) | 26 | 3,66 (0,95) | -0,59 (0,22) | -1,21 [-1,80; -0,62] 0,0001 | -1,11 [-1,69; -0,54] |
| Woche 23-26 | | | | | | | |
| 27 | 3,70 (0,81) | -1,71 (0,21) | 26 | 3,66 (0,95) | -0,53 (0,23) | -1,18 [-1,81; -0,55] 0,0004 | -1,02 [-1,59; -0,45] |
| Woche 15-26 | | | | | | | |
| 27 | 3,70 (0,81) | -1,74 (0,20) | 26 | 3,66 (0,95) | -0,55 (0,22) | -1,19 [-1,78; -0,60] 0,0002 | -1,09 [-1,67; -0,51] |
| 1) Schätzer aus einem gemischten Modell mit Meßwiederholungen (MMRM) mit Veränderung zu Baseline als abhängiger Variablen und den festen kategoriellen Effekten Behandlungsgruppe, Zeitpunkt, PFIC-Typ und Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt und den kontinuierlichen festen Kovariaten mittlerer Baseline-Score und Interaktion zwischen Baseline-Score und Zeitpunkt. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population. Quelle: MRX-502 Studienreport [31], Table 14.2.4.24.1 | | | | | | | |
| KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedge's g | | | | | | | |

In der PFIC-Hauptkohorte der klinischen Studie MRX-502 zeigte sich in der ITT-Analyse für den primären Zeitraum (Woche 15 bis 26) eine statistisch signifikante Veränderung des EDQ(Obs) Schlafstörungen-Scores gegenüber Baseline unter Maralixibat-Therapie im Vergleich zu Placebo mit einer LS-Mittelwertdifferenz von -1,19 (95% KI [-1,78; -0,60]). Die standardisierte Mittelwertdifferenz lag bei -1,09 (95% KI [-1,67; -0,51]) und damit deutlich im relevanten Bereich.

Bereits ab dem Zeitraum der Woche 7 bis 10 und in jedem folgenden Zeitraum zeigte sich ein sehr konsistenter, statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Maralixibat über Placebo.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für "Morbidität: Pruritus - Veränderung des EDQ(Obs) Schlafstörungen-Scores gegenüber Baseline", MMRM über den gesamten Zeitverlauf, aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte.

| Maralixibat | | | Placebo | | | Maralixibat vs. Placebo | |
|---|----------------------|--|----------------|----------------------|--|-------------------------------------|----------------------|
| N zu Base-line | MW (SD) zu Base-line | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | N zu Base-line | MW (SD) zu Base-line | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | LS-MWD [95% KI] p-Wert ¹ | SMD [95% KI] |
| Gesamter Zeitverlauf | | | | | | | |
| 27 | 3,70 (0,81) | -1,63 (0,18) | 26 | 3,66 (0,95) | -0,52 (0,20) | -1,11 [-1,64; -0,57] 0,0001 | -1,13 [-1,71; -0,55] |
| 1) Schätzer aus einem gemischten Modell mit Meßwiederholungen (MMRM) mit Veränderung zu Baseline als abhängiger Variablen und den festen kategoriellen Effekten Behandlungsgruppe, Zeitpunkt, PFIC-Typ und Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt und den kontinuierlichen festen Kovariaten mittlerer Baseline-Score und Interaktion zwischen Baseline-Score und Zeitpunkt. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population. Quelle: Eigene Berechnungen. | | | | | | | |
| KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedge's g | | | | | | | |

Die LS-Mittelwertdifferenz der mittleren Änderungen zu Baseline über den gesamten Beobachtungszeitraum bestätigen ebenfalls sehr konsistent den statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für Maralixibat über Placebo mit einer SMD von -1,13 (95% KI [-1,71; -0,55]).

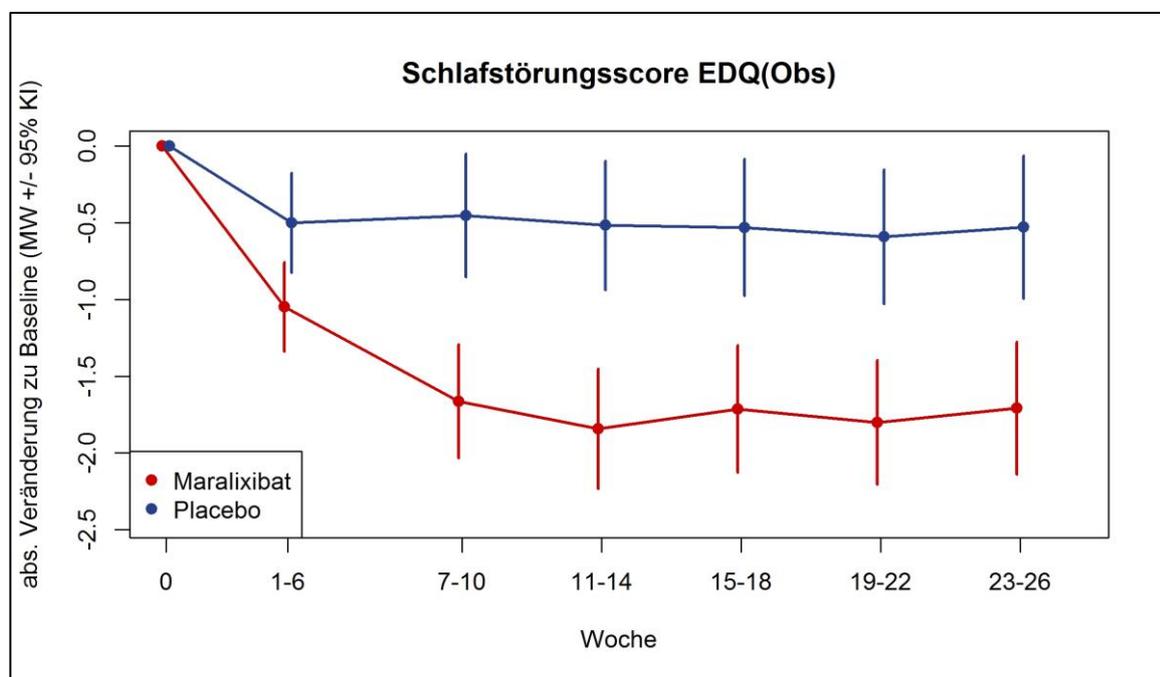


Abbildung 4-10: Mittelwert (± 95% Konfidenzintervall) der Veränderung des EDQ(Obs) Schlafstörungs-Scores gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe über die Zeit (bis Woche

26) in der klinischen Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population.

EDQ = Exploratory Diary Questionnaire; ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; MW = Mittelwert; Obs = Observer.

Quelle: Eigene Berechnungen.

Verbesserung im Schlafstörungsscore EDQ(Obs) – PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt "Verbesserung im Schlafstörungsscore (EDQ(Obs))" aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte.

| Zeit- raum | Maralixibat | | Placebo | | Maralixibat vs. Placebo | | | | |
|---|-------------|---------------------------------------|---------|---------------------------------------|-------------------------|----------------------|--------------------------|--------|---------|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95% KI] | RR [95% KI] | RD [95% KI] | p(CMH) | p(Bar.) |
| Woche 1-6 | 27 | 25 (92,6) | 26 | 20 (76,9) | 3,75 [0,68; 20,63] | 1,20 [0,95; 1,52] | 0,16 [-0,03; 0,35] | 0,1146 | 0,1257 |
| Woche 7-10 | 27 | 25 (92,6) | 26 | 16 (61,5) | 7,81 [1,51; 40,39] | 1,50 [1,09; 2,08] | 0,31 [0,10; 0,52] | 0,0075 | 0,0069 |
| Woche 11-14 | 27 | 24 (88,9) | 26 | 14 (53,9) | 6,86 [1,65; 28,56] | 1,65 [1,13; 2,41] | 0,35 [0,13; 0,58] | 0,0050 | 0,0055 |
| Woche 15-18 | 27 | 25 (92,6) | 26 | 17 (65,4) | 6,62 [1,27; 34,51] | 1,42 [1,05; 1,91] | 0,27 [0,06; 0,48] | 0,0156 | 0,0149 |
| Woche 19-22 | 27 | 25 (92,6) | 26 | 15 (57,7) | 9,17 [1,78; 47,11] | 1,60 [1,14; 2,27] | 0,35 [0,13; 0,56] | 0,0035 | 0,0030 |
| Woche 23-26 | 27 | 24 (88,9) | 26 | 16 (61,5) | 5,00 [1,19; 21,04] | 1,44 [1,04; 2,01] | 0,27 [0,05; 0,49] | 0,0219 | 0,0270 |
| Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population. Quelle: MRX-502 Studienreport [31], Table 14.2.4.25 | | | | | | | | | |
| KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests; p(Bar.) = p-Wert von Barnards exaktem Test | | | | | | | | | |

Bezüglich des Schlafstörungsscores (EDQ(Obs)) zeigt sich eine Verbesserung unter Maralixibat für alle Zeiträume ab Woche 7-10 mit statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteilen. Für den Zeitraum von Woche 23 bis 26 lag der Anteil Ansprecher bei 88,9% unter Maralixibat gegenüber 61,5% unter Placebo. Das RR liegt bei 1,44 (95% KI [1,04; 2,01]) und zeigt auch in diesem Score den statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil von Maralixibat im Vergleich zu Placebo.

Schlafstörungsscore EDQ(Obs) ≤ 2 zwischen Woche 1 und 26 – PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt "Schlafstörungsscore (EDQ(Obs)) ≤ 2 zwischen Woche 1 und 26" aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte.

| Maralixibat | | Placebo | | Maralixibat vs. Placebo | | | | |
|-------------|------------------------------|---------|------------------------------|-------------------------|----------------------|-----------------------|--------|---------|
| N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95% KI] | RR [95% KI] | RD [95% KI] | p(CMH) | p(Bar.) |
| 27 | 24 (88,9) | 26 | 19 (73,1) | 2,95 [0,67; 12,95] | 1,22 [0,93; 1,59] | 0,16 [-0,05; 0,37] | 0,1452 | 0,1690 |

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population.
Quelle: MRX-502 Studienreport [31], Table 14.2.4.26

KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests; p(Bar.) = p-Wert von Barnards exaktem Test

Einen Schlafstörungsscore (EDQ(Obs)) ≤ 2 zwischen Woche 1 und 26 zeigten 88,9% der Patienten unter Maralixibat und 73,1% unter Placebo. Der Behandlungseffekt in dieser Analyse erreichte keine statistische Signifikanz.

Ergänzende Darstellung: Leberfunktion – sBA**Absolute Veränderung der sBA gegenüber Baseline – PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population**

Tabelle 4-44: Ergebnisse für "Morbidity: Leberfunktion – Absolute Veränderung der sBA ($\mu\text{mol/l}$) gegenüber Baseline" aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte.

| Maralixibat | | | Placebo | | | Maralixibat vs. Placebo | |
|-----------------|---------------------|--|---------------|---------------------|--|---|-------------------------|
| N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | LS-MWD [95% KI] p-Wert ¹ | SMD [95% KI] |
| Woche 2 | | | | | | | |
| 31 | 254,33 (139,52) | -126,40 (18,79) | 31 | 272,30 (147,40) | -3,38 (19,23) | -123,02 [-174,63; -71,41] <,0001 | -1,20 [-1,74; -0,66] |
| Woche 6 | | | | | | | |
| 31 | 254,33 (139,52) | -152,40 (19,04) | 31 | 272,30 (147,40) | 12,14 (20,44) | -164,54 [-218,23; -110,86] <,0001 | -1,54 [-2,11; -0,97] |
| Woche 10 | | | | | | | |
| 31 | 254,33 (139,52) | -144,93 (23,84) | 31 | 272,30 (147,40) | -11,54 (26,14) | -133,39 [-202,49; -64,29] 0,0003 | -0,97 [-1,50; -0,44] |

| Maralixibat | | | Placebo | | | Maralixibat vs. Placebo | |
|--|----------------------|--|----------------|----------------------|--|---|-------------------------|
| N zu Base-line | MW (SD) zu Base-line | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | N zu Base-line | MW (SD) zu Base-line | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | LS-MWD [95% KI] p-Wert ¹ | SMD [95% KI] |
| Woche 14 | | | | | | | |
| 31 | 254,33 (139,52) | -146,72 (23,90) | 31 | 272,30 (147,40) | 19,96 (25,47) | -166,68 [-234,98; -98,39] <,0001 | -1,23 [-1,77; -0,68] |
| Woche 18 | | | | | | | |
| 31 | 254,33 (139,52) | -156,57 (23,51) | 31 | 272,30 (147,40) | 11,45 (24,80) | -168,02 [-234,73; -101,30] <,0001 | -1,27 [-1,81; -0,72] |
| Woche 22 | | | | | | | |
| 31 | 254,33 (139,52) | -166,22 (22,29) | 31 | 272,30 (147,40) | -8,51 (23,59) | -157,71 [-220,95; -94,47] <,0001 | -1,25 [-1,80; -0,71] |
| Woche 26 | | | | | | | |
| 31 | 254,33 (139,52) | -149,68 (22,03) | 31 | 272,30 (147,40) | 5,80 (23,26) | -155,48 [-217,85; -93,11] <,0001 | -1,25 [-1,80; -0,71] |
| Woche 18-26 | | | | | | | |
| 31 | 254,33 (139,52) | -157,49 (21,36) | 31 | 272,30 (147,40) | 2,91 (22,63) | -160,40 [-220,84; -99,97] <,0001 | -1,33 [-1,88; -0,78] |
| <p>1) Schätzer aus einem gemischten Modell mit Meßwiederholungen (MMRM) mit Veränderung zu Baseline als abhängiger Variablen und den festen kategoriellen Effekten Behandlungsgruppe, Zeitpunkt, PFIC-Typ und Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt und den kontinuierlichen festen Kovariaten mittlerer Baseline-Score und Interaktion zwischen Baseline-Score und Zeitpunkt.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population.</p> <p>Quelle: MRX-502 Studienreport [31], Table 14.2.2.2.1</p> | | | | | | | |
| <p>KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedge's g</p> | | | | | | | |

In der PFIC-Hauptkohorte der klinischen Studie MRX-502 zeigte sich in der ITT-Analyse für alle betrachteten Zeiträume eine statistisch signifikante Verbesserung der Reduktion des sBA ($\mu\text{mol/l}$) gegenüber Baseline unter Maralixibat-Therapie im Vergleich zu Placebo mit einer LS-Mittelwertdifferenz von -160,40 (95% KI [-220,84; -99,97]). Die standardisierte Mittelwertdifferenz lag bei -1,33 (95% KI [-1,88; -0,78]).

Bereits ab dem Zeitraum der Woche 1 bis 6 und in jedem folgenden Zeitraum zeigte sich ein sehr konsistenter, statistisch signifikanter Vorteil für Maralixibat über Placebo.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für "Morbidität: Leberfunktion – Absolute Veränderung der sBA ($\mu\text{mol/l}$) gegenüber Baseline", MMRM über den gesamten Zeitverlauf, aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte.

| Maralixibat | | | Placebo | | | Maralixibat vs. Placebo | |
|--|---------------------|--|---------------|---------------------|--|--|-------------------------|
| N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | LS-MWD [95% KI] p-Wert ¹ | SMD [95% KI] |
| Gesamter Zeitverlauf | | | | | | | |
| 31 | 254,33 (139,52) | -148,99 (18,81) | 31 | 272,30 (147,40) | 3,70 (20,06) | -152,69 [-205,59; -99,80] <,0001 | -1,45 [-2,01; -0,89] |
| <p>1) Schätzer aus einem gemischten Modell mit Meßwiederholungen (MMRM) mit Veränderung zu Baseline als abhängiger Variablen und den festen kategoriellen Effekten Behandlungsgruppe, Zeitpunkt, PFIC-Typ und Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt und den kontinuierlichen festen Kovariaten mittlerer Baseline-Score und Interaktion zwischen Baseline-Score und Zeitpunkt. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population. Quelle: Eigene Berechnungen.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedge's g</p> | | | | | | | |

Die LS-Mittelwertdifferenz der mittleren Änderungen zu Baseline über den gesamten Beobachtungszeitraum bestätigen ebenfalls sehr konsistent den statistisch signifikanten Vorteil für Maralixibat über Placebo mit einer SMD von -1,45 (95% KI [-2,01; -0,89]).

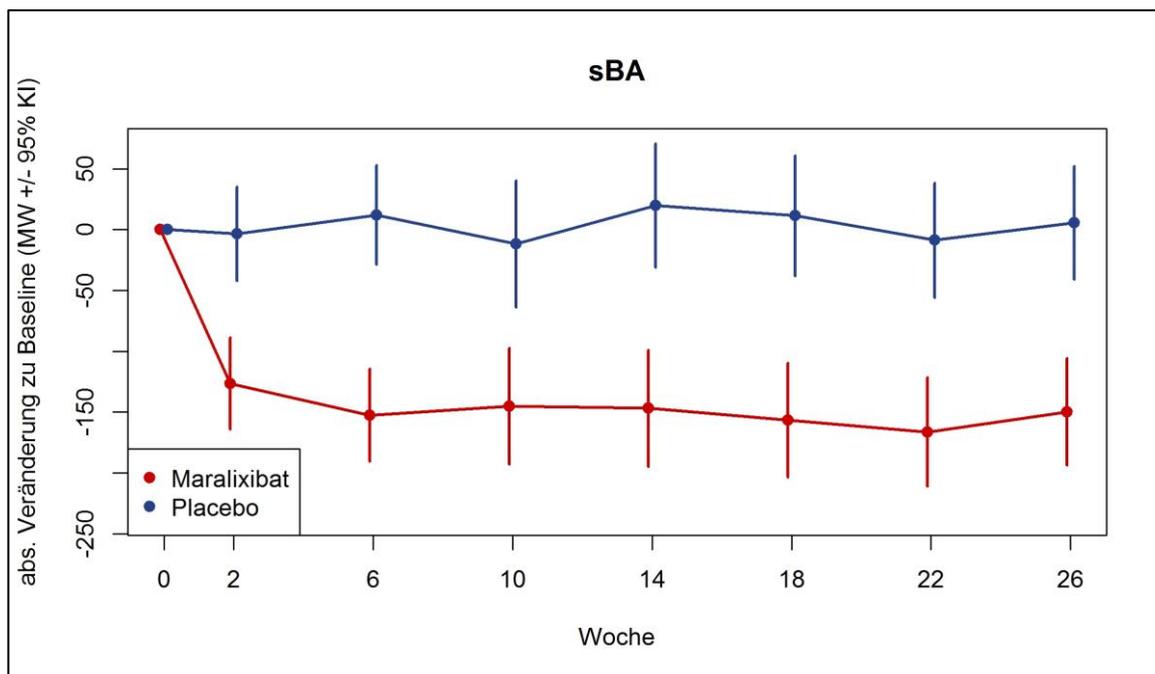


Abbildung 4-11: Mittelwert (± 95% Konfidenzintervall) der absoluten Veränderung der sBA (µmol/l) gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe über die Zeit (bis Woche 26) in der klinischen Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population.

ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; MW = Mittelwert; Obs = Observer; sBA = Serum-Gallensäure.

Quelle: Eigene Berechnungen.

Prozentuale Veränderung der sBA gegenüber Baseline – PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population

Tabelle 4-46: Ergebnisse für "Morbidität: Leberfunktion - Prozentuale Veränderung der sBA (µmol/l) gegenüber Baseline" aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte.

| Maralixibat | | | Placebo | | | Maralixibat vs. Placebo | |
|----------------|---------------------|---|---------------|---------------------|---|-------------------------------------|----------------------|
| N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungzeitpunkt ¹ | N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungzeitpunkt ¹ | LS-MWD [95% KI] p-Wert ¹ | SMD [95% KI] |
| Woche 2 | | | | | | | |
| 31 | 254,33 (139,52) | -51,82 (13,06) | 31 | 272,30 (147,40) | 22,21 (13,14) | -74,02 [-110,56; -37,49] 0,0002 | -1,02 [-1,55; -0,49] |
| Woche 6 | | | | | | | |
| 31 | 254,33 (139,52) | -54,15 (12,58) | 31 | 272,30 (147,40) | 24,44 (13,11) | -78,59 [-114,30; -42,87] <,0001 | -1,10 [-1,64; -0,57] |

| Maralixibat | | | Placebo | | | Maralixibat vs. Placebo | |
|---|----------------------|--|----------------|----------------------|--|---------------------------------------|-------------------------|
| N zu Base-line | MW (SD) zu Base-line | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | N zu Base-line | MW (SD) zu Base-line | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | LS-MWD [95% KI] p-Wert ¹ | SMD [95% KI] |
| Woche 10 | | | | | | | |
| 31 | 254,33 (139,52) | -54,88 (11,90) | 31 | 272,30 (147,40) | 18,21 (12,74) | -73,09 [-107,71; -38,47] 0,0001 | -1,07 [-1,60; -0,54] |
| Woche 14 | | | | | | | |
| 31 | 254,33 (139,52) | -53,48 (12,46) | 31 | 272,30 (147,40) | 28,56 (13,11) | -82,04 [-117,73; -46,35] <,0001 | -1,16 [-1,70; -0,62] |
| Woche 18 | | | | | | | |
| 31 | 254,33 (139,52) | -60,09 (11,82) | 31 | 272,30 (147,40) | 17,97 (12,40) | -78,06 [-112,17; -43,96] <,0001 | -1,16 [-1,70; -0,62] |
| Woche 22 | | | | | | | |
| 31 | 254,33 (139,52) | -65,97 (17,28) | 31 | 272,30 (147,40) | 29,61 (17,60) | -95,58 [-144,82; -46,35] 0,0003 | -0,98 [-1,51; -0,45] |
| Woche 26 | | | | | | | |
| 31 | 254,33 (139,52) | -56,43 (9,18) | 31 | 272,30 (147,40) | 8,57 (9,86) | -65,00 [-91,37; -38,64] <,0001 | -1,24 [-1,79; -0,70] |
| Woche 18-26 | | | | | | | |
| 31 | 254,33 (139,52) | -60,83 (11,57) | 31 | 272,30 (147,40) | 18,72 (12,08) | -79,55 [-112,76; -46,34] <,0001 | -1,21 [-1,76; -0,67] |
| <p>1) Schätzer aus einem gemischten Modell mit Meßwiederholungen (MMRM) mit Veränderung zu Baseline als abhängiger Variablen und den festen kategoriellen Effekten Behandlungsgruppe, Zeitpunkt, PFIC-Typ und Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt und den kontinuierlichen festen Kovariaten mittlerer Baseline-Score und Interaktion zwischen Baseline-Score und Zeitpunkt. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population. Quelle: MRX-502 Studienreport [31], Table 14.2.4.30.1</p> <p>KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedge's g</p> | | | | | | | |

In der PFIC-Hauptkohorte der klinischen Studie MRX-502 zeigte sich in der ITT-Analyse für alle betrachteten Zeiträume eine statistisch signifikante Verbesserung der prozentualen Veränderung der sBA ($\mu\text{mol/l}$) gegenüber Baseline unter Maralixibat-Therapie im Vergleich zu Placebo mit einer LS-Mittelwertdifferenz von -79,55 (95% KI [-112,76; -46,34]). Die standardisierte Mittelwertdifferenz lag bei -1,21 (95% KI [-1,76; -0,67]).

Bereits ab dem Zeitraum der Woche 1 bis 6 und in jedem folgenden Zeitraum zeigte sich ein sehr konsistenter, statistisch signifikanter Vorteil für Maralixibat über Placebo.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für "Morbidity: Leberfunktion – Prozentuale Veränderung der sBA ($\mu\text{mol/l}$) gegenüber Baseline", MMRM über den gesamten Zeitverlauf, aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte.

| Maralixibat | | | Placebo | | | Maralixibat vs. Placebo | |
|--|---------------------|--|---------------|---------------------|--|---------------------------------------|-------------------------|
| N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | LS-MWD [95% KI] p-Wert ¹ | SMD [95% KI] |
| Gesamter Zeitverlauf | | | | | | | |
| 31 | 254,33 (139,52) | -56,69 (10,22) | 31 | 272,30 (147,40) | 21,37 (10,69) | -78,06 [-107,08; -49,03] <,0001 | -1,36 [-1,91; -0,81] |
| <p>1) Schätzer aus einem gemischten Modell mit Meßwiederholungen (MMRM) mit Veränderung zu Baseline als abhängiger Variablen und den festen kategoriellen Effekten Behandlungsgruppe, Zeitpunkt, PFIC-Typ und Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt und den kontinuierlichen festen Kovariaten mittlerer Baseline-Score und Interaktion zwischen Baseline-Score und Zeitpunkt. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population. Quelle: Eigene Berechnungen.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedge's g</p> | | | | | | | |

Die LS-Mittelwertdifferenz der mittleren Änderungen zu Baseline über den gesamten Beobachtungszeitraum bestätigen ebenfalls sehr konsistent den statistisch signifikanten Vorteil für Maralixibat über Placebo mit einer SMD von -1,36 (95% KI [-1,91; -0,81]).

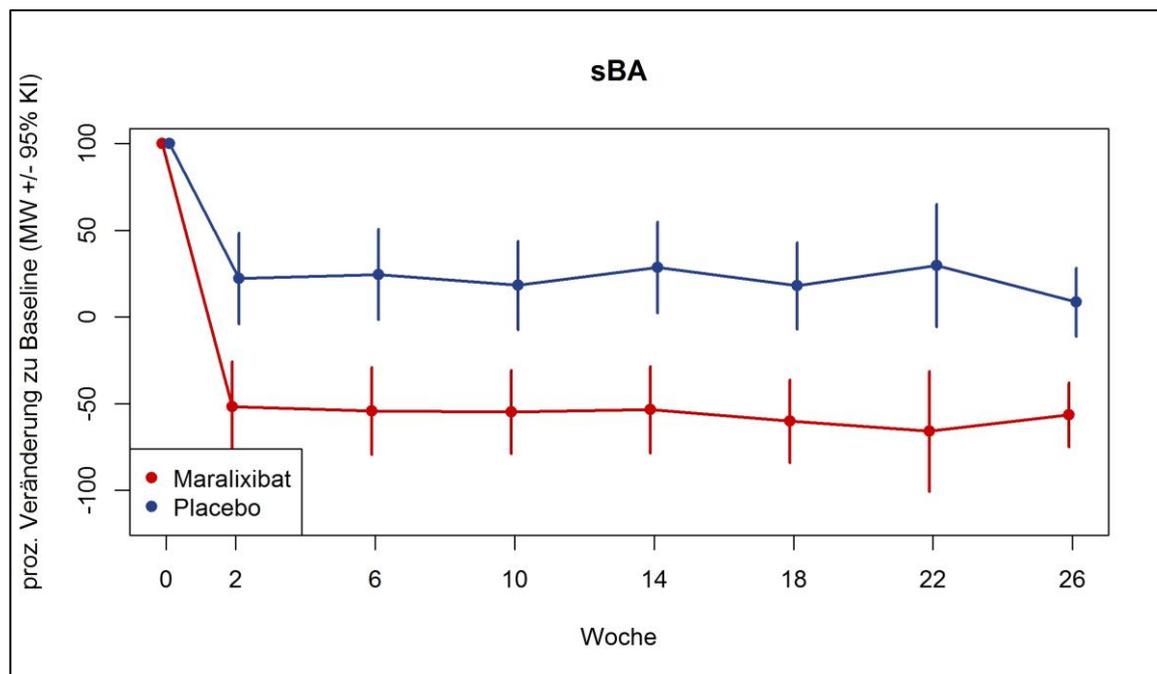


Abbildung 4-12: Mittelwert (\pm 95% Konfidenzintervall) der prozentualen Veränderung der sBA ($\mu\text{mol/l}$) gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe über die Zeit (bis Woche 26) in der klinischen Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population.

ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; MW = Mittelwert; Obs = Observer; sBA = Serum-Gallensäure.

Quelle: Eigene Berechnungen.

sBA Response zu Woche 26 – PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population

Als sBA Ansprecher waren Patienten definiert, die einen mittleren sBA Level $<102 \mu\text{mol/L}$ (nur, wenn der Baseline sBA Level $\geq 102 \mu\text{mol/L}$ war) oder mindestens 75% mittlere relative Reduktion von Baseline. Für den sBA Wert wurden der mittlere sBA der Wochen 8, 22 und 26 herangezogen. Ein Patient war definiert als sBA Nichtansprecher, wenn der Baseline sBA Wert fehlte oder die sBA Werte zu allen Zeitpunkten (Woche 18, 22 und 26) fehlten.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt "sBA Ansprechen" zu Woche 26 aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte.

| Maralixibat | | Placebo | | Maralixibat vs. Placebo | | | | |
|-------------|------------------------------|---------|------------------------------|-------------------------|--------------------|-------------------|--------|---------|
| N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95% KI] | RR [95% KI] | RD [95% KI] | p(CMH) | p(Bar.) |
| 33 | 15 (45,5) | 31 | 2 (6,4) | 12,08 [2,47; 59,15] | 7,05 [1,75; 28,33] | 0,39 [0,20; 0,58] | 0,0005 | 0,0004 |

| Maralixibat | | Placebo | | Maralixibat vs. Placebo | | | | |
|---|------------------------------|---------|------------------------------|-------------------------|-------------|-------------|--------|---------|
| N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95% KI] | RR [95% KI] | RD [95% KI] | p(CMH) | p(Bar.) |
| Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population. Quelle: MRX-502 Studienreport [31], Table 14.2.2.3 | | | | | | | | |
| KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests; p(Bar.) = p-Wert von Barnards exaktem Test | | | | | | | | |

Der Anteil sBA-Ansprecher lag unter Maralixibat bei 45,5%, unter Placebo bei 6,4%. Das RR lag bei 7,05 (95% KI [1,75; 28,33]) und war statistisch signifikant.

Ergänzende Darstellung: Leberfunktion anhand Gesamt-Bilirubin

Ergänzend sind im Folgenden die Ergebnisse zum Gesamt-Bilirubin dargestellt.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für "Morbidity: Leberfunktion anhand Gesamt-Bilirubin (mg/dl) - Veränderung Woche 18-26 gegenüber Baseline", MMRM über den gesamten Zeitverlauf, aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte.

| Maralixibat | | | Placebo | | | Maralixibat vs. Placebo |
|--|---------------------|--|---------------|---------------------|--|-------------------------------------|
| N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | LS-MWD [95% KI] p-Wert ¹ |
| Gesamter Zeitverlauf | | | | | | |
| 33 | 4,12 (3,80) | -1,07 (0,68) | 31 | 4,04 (4,46) | 0,93 (0,72) | -2,00 [-3,98; -0,03] 0,0471 |
| 1) Schätzer aus einem gemischten Modell mit Meßwiederholungen (MMRM) mit Veränderung zu Baseline als abhängiger Variablen und den festen kategoriellen Effekten Behandlungsgruppe, Zeitpunkt, PFIC-Typ und Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt und den kontinuierlichen festen Kovariaten mittlerer Baseline-Score und Interaktion zwischen Baseline-Score und Zeitpunkt. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population. Quelle: MRX-502 Studienreport [31], Table 14.1.4, Table 14.2.4.7.1. | | | | | | |
| KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error) | | | | | | |

In die Fachinformation wurden zudem ergänzenden Analysen aufgenommen. Hier zeigt sich, dass sich bei Patienten mit abnormen Gesamtbilirubinwerten zum Baseline-Zeitpunkt die Werte bis Woche 26 bei 40 % (10/25) der Patienten unter Maralixibat gegenüber 0 % (0/18) unter Placebo normalisierten.[5]

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 MRX-502 sind aufgrund der Intervention und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.3 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 4-50: Operationalisierung von „Körperliche Entwicklung (ITT-Analyseset)“

| Studie | Operationalisierung |
|---------------|--|
| MRX-502 | 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 werden der Mittelwert mit SD zu Baseline und der kleinste-Quadrate Mittelwert (LS-MW) mit SE zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt und pro Behandlungsgruppe sowie die kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz (LS-MWD) mit 95% Konfidenzintervall und p-Wert der der Differenz zwischen den Behandlungsgruppen angegeben. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. |

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 4-51: 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 |
|---------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| MRX-502 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie MRX-502 ist eine 26-wöchige randomisierte Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie. Die Studie wurde doppel-blind durchgeführt. In den Behandlungsgruppen wurden 32 von 33 (97%) bzw. 31 von 31 (100%) der Patienten in die Analysen eingeschlossen, damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene 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 – PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population

Tabelle 4-52: Ergebnisse für "Morbidity: Körperliche Entwicklung anhand Größe-z-Score - Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte.

| Maralixibat | | | Placebo | | | Maralixibat vs. Placebo | |
|----------------|---------------------|--|---------------|---------------------|--|-------------------------------------|-----------------------|
| N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | LS-MWD [95% KI] p-Wert ¹ | SMD [95% KI] |
| Woche 2 | | | | | | | |
| 32 | -2,08 (1,31) | -0,02 (0,06) | 31 | -2,06 (1,48) | -0,10 (0,06) | 0,08 [-0,09; 0,25] 0,3351 | 0,24 [-0,25; 0,74] |
| Woche 4 | | | | | | | |
| 32 | -2,08 (1,31) | -0,04 (0,06) | 31 | -2,06 (1,48) | -0,12 (0,06) | 0,08 [-0,08; 0,25] 0,2996 | 0,26 [-0,24; 0,76] |

| Maralixibat | | | Placebo | | | Maralixibat vs. Placebo | |
|---|----------------------|--|----------------|----------------------|--|-------------------------------------|-----------------------|
| N zu Base-line | MW (SD) zu Base-line | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | N zu Base-line | MW (SD) zu Base-line | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | LS-MWD [95% KI] p-Wert ¹ | SMD [95% KI] |
| Woche 6 | | | | | | | |
| 32 | -2,08 (1,31) | -0,04 (0,07) | 31 | -2,06 (1,48) | -0,11 (0,07) | 0,06 [-0,14; 0,27] 0,5292 | 0,16 [-0,34; 0,65] |
| Woche 10 | | | | | | | |
| 32 | -2,08 (1,31) | 0,01 (0,07) | 31 | -2,06 (1,48) | -0,23 (0,08) | 0,24 [0,04; 0,44] 0,0186 | 0,60 [0,10; 1,11] |
| Woche 14 | | | | | | | |
| 32 | -2,08 (1,31) | -0,01 (0,08) | 31 | -2,06 (1,48) | -0,12 (0,09) | 0,12 [-0,12; 0,36] 0,3333 | 0,24 [-0,25; 0,74] |
| Woche 18 | | | | | | | |
| 32 | -2,08 (1,31) | 0,06 (0,09) | 31 | -2,06 (1,48) | -0,12 (0,10) | 0,18 [-0,09; 0,44] 0,1918 | 0,33 [-0,17; 0,83] |
| Woche 22 | | | | | | | |
| 32 | -2,08 (1,31) | 0,05 (0,08) | 31 | -2,06 (1,48) | -0,14 (0,09) | 0,18 [-0,05; 0,42] 0,1277 | 0,38 [-0,11; 0,88] |
| Woche 26 | | | | | | | |
| 32 | -2,08 (1,31) | 0,13 (0,10) | 31 | -2,06 (1,48) | -0,14 (0,11) | 0,27 [-0,02; 0,55] 0,0667 | 0,46 [-0,04; 0,97] |
| Woche 18-26 | | | | | | | |
| 32 | -2,08 (1,31) | 0,08 (0,09) | 31 | -2,06 (1,48) | -0,13 (0,09) | 0,21 [-0,04; 0,45] 0,0939 | 0,42 [-0,08; 0,92] |
| <p>1) Schätzer aus einem gemischten Modell mit Meßwiederholungen (MMRM) mit Veränderung zu Baseline als abhängiger Variablen und den festen kategoriellen Effekten Behandlungsgruppe, Zeitpunkt, PFIC-Typ und Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt und den kontinuierlichen festen Kovariaten mittlerer Baseline-Score und Interaktion zwischen Baseline-Score und Zeitpunkt. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population. Quelle: MRX-502 Studienreport [31], Table 14.2.4.28.1</p> <p>KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedge's g</p> | | | | | | | |

Für den Endpunkt körperliche Entwicklung anhand Größe-z-Score zeigte sich kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Zeitraum von Woche 18 bis 26 zeigte sich eine LS-Mittelwertdifferenz von 0,21 (95% KI [-0,04; 0,45]). Die SMD lag bei 0,42 (95% KI [-0,08; 0,92]).

Tabelle 4-53: Ergebnisse für "Morbidity: Körperliche Entwicklung anhand Größe-z-Score - Veränderung gegenüber Baseline", MMRM über den gesamten Zeitverlauf, aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte.

| Maralixibat | | | Placebo | | | Maralixibat vs. Placebo | |
|---|---------------------|--|---------------|---------------------|--|-------------------------------------|--------------------|
| N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | LS-MWD [95% KI] p-Wert ¹ | SMD [95% KI] |
| Gesamter Zeitverlauf | | | | | | | |
| 32 | -2,08 (1,31) | 0,02 (0,06) | 31 | -2,06 (1,48) | -0,13 (0,07) | 0,15 [-0,03; 0,33] 0,0970 | 0,42 [-0,08; 0,92] |
| 1) Schätzer aus einem gemischten Modell mit Meßwiederholungen (MMRM) mit Veränderung zu Baseline als abhängiger Variablen und den festen kategoriellen Effekten Behandlungsgruppe, Zeitpunkt, PFIC-Typ und Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt und den kontinuierlichen festen Kovariaten mittlerer Baseline-Score und Interaktion zwischen Baseline-Score und Zeitpunkt. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population. Quelle: Eigene Berechnungen. | | | | | | | |
| KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedge's g | | | | | | | |

Auch in der Veränderung über den gesamten Beobachtungszeitraum zeigten sich keine relevanten Unterschiede mit einer SMD von 0,42 (95% KI [-0,08; 0,92]).

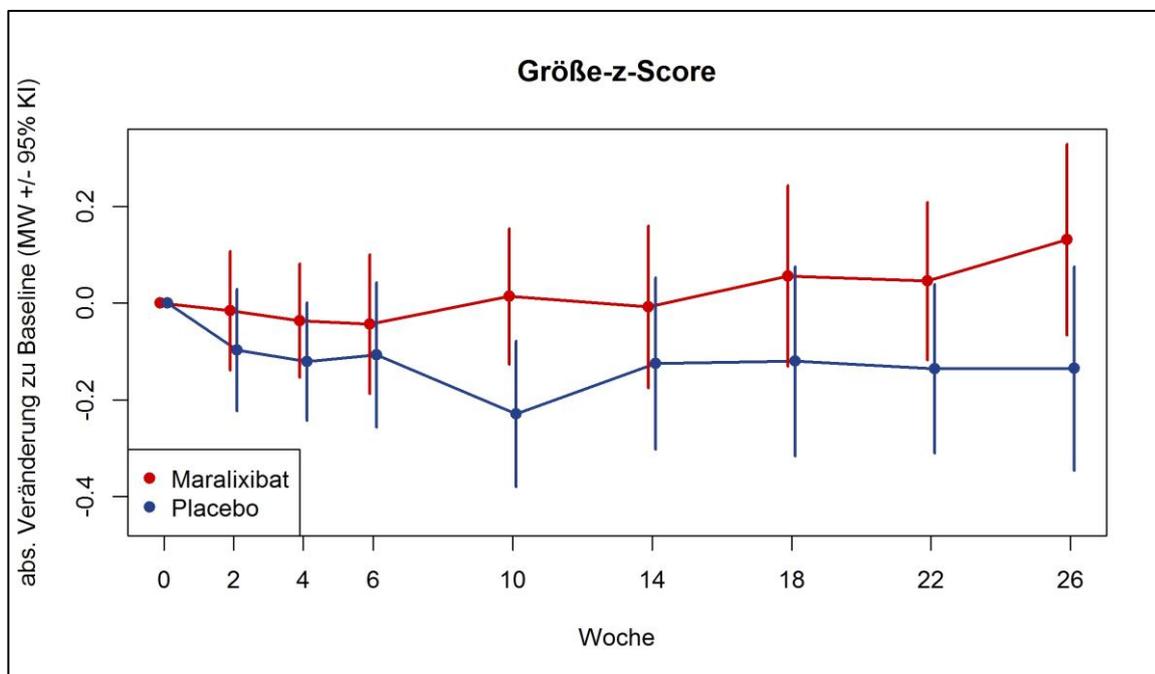


Abbildung 4-13: Mittelwert (± 95% Konfidenzintervall) der körperlichen Entwicklung anhand Größe-z-Score - Veränderung gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe über die Zeit (bis Woche 26) in der klinischen Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population.

ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; MW = Mittelwert.

Quelle: Eigene Berechnungen.

Gewicht-z-Score – PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population

Tabelle 4-54: Ergebnisse für "Morbidity: Körperliche Entwicklung anhand Gewicht-z-Score - Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte.

| Maralixibat | | | Placebo | | | Maralixibat vs. Placebo | |
|--------------------|---------------------|--|---------------|---------------------|--|-------------------------------------|-----------------------|
| N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | LS-MWD [95% KI] p-Wert ¹ | SMD [95% KI] |
| Woche 2 | | | | | | | |
| 32 | -1,75 (1,31) | 0,04 (0,04) | 31 | -1,28 (1,33) | 0,03 (0,04) | 0,02 [-0,09; 0,13] 0,7572 | 0,08 [-0,42; 0,57] |
| Woche 4 | | | | | | | |
| 32 | -1,75 (1,31) | 0,18 (0,05) | 31 | -1,28 (1,33) | 0,08 (0,05) | 0,10 [-0,03; 0,22] 0,1375 | 0,38 [-0,12; 0,87] |
| Woche 6 | | | | | | | |
| 32 | -1,75 (1,31) | 0,17 (0,05) | 31 | -1,28 (1,33) | 0,06 (0,05) | 0,11 [-0,02; 0,24] 0,1034 | 0,41 [-0,09; 0,91] |
| Woche 10 | | | | | | | |
| 32 | -1,75 (1,31) | 0,25 (0,06) | 31 | -1,28 (1,33) | 0,04 (0,07) | 0,21 [0,03; 0,39] 0,0250 | 0,57 [0,07; 1,08] |
| Woche 14 | | | | | | | |
| 32 | -1,75 (1,31) | 0,36 (0,06) | 31 | -1,28 (1,33) | 0,10 (0,06) | 0,26 [0,08; 0,43] 0,0046 | 0,73 [0,22; 1,24] |
| Woche 18 | | | | | | | |
| 32 | -1,75 (1,31) | 0,41 (0,11) | 31 | -1,28 (1,33) | 0,13 (0,11) | 0,28 [-0,03; 0,60] 0,0787 | 0,45 [-0,05; 0,95] |
| Woche 22 | | | | | | | |
| 32 | -1,75 (1,31) | 0,32 (0,08) | 31 | -1,28 (1,33) | 0,10 (0,08) | 0,22 [-0,01; 0,45] 0,0560 | 0,49 [-0,02; 0,99] |
| Woche 26 | | | | | | | |
| 32 | -1,75 (1,31) | 0,31 (0,08) | 31 | -1,28 (1,33) | 0,13 (0,09) | 0,18 [-0,06; 0,42] 0,1419 | 0,37 [-0,13; 0,87] |
| Woche 18-26 | | | | | | | |
| 32 | -1,75 (1,31) | 0,35 (0,07) | 31 | -1,28 (1,33) | 0,12 (0,08) | 0,23 [0,01; 0,44] 0,0391 | 0,53 [0,02; 1,03] |

| Maralixibat | | | Placebo | | | Maralixibat vs. Placebo | |
|---|----------------------|--|----------------|----------------------|--|-------------------------------------|--------------|
| N zu Base-line | MW (SD) zu Base-line | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | N zu Base-line | MW (SD) zu Base-line | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | LS-MWD [95% KI] p-Wert ¹ | SMD [95% KI] |
| <p>1) Schätzer aus einem gemischten Modell mit Meßwiederholungen (MMRM) mit Veränderung zu Baseline als abhängiger Variablen und den festen kategoriellen Effekten Behandlungsgruppe, Zeitpunkt, PFIC-Typ und Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt und den kontinuierlichen festen Kovariaten mittlerer Baseline-Score und Interaktion zwischen Baseline-Score und Zeitpunkt.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population.</p> <p>Quelle: MRX-502 Studienreport [31], Table 14.2.4.29.1</p> | | | | | | | |
| <p>KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedge's g</p> | | | | | | | |

Für den Endpunkt körperliche Entwicklung anhand Gewicht-z-Score zeigte sich kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Zeitraum von Woche 18 bis 26 zeigte sich eine LS-Mittelwertdifferenz von 0,23 (95% KI [0,01; 0,44]). Die SMD lag bei 0,53 (95% KI [0,02; 1,03]).

Tabelle 4-55: Ergebnisse für "Morbidity: Körperliche Entwicklung anhand Gewicht-z-Score - Veränderung gegenüber Baseline", MMRM über den gesamten Zeitverlauf, aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte.

| Maralixibat | | | Placebo | | | Maralixibat vs. Placebo | |
|--|----------------------|--|----------------|----------------------|--|-------------------------------------|----------------------|
| N zu Base-line | MW (SD) zu Base-line | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | N zu Base-line | MW (SD) zu Base-line | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | LS-MWD [95% KI] p-Wert ¹ | SMD [95% KI] |
| Gesamter Zeitverlauf | | | | | | | |
| 32 | -1,75 (1,31) | 0,25 (0,05) | 31 | -1,28 (1,33) | 0,08 (0,05) | 0,17 [0,03; 0,31] 0,0165 | 0,61 [0,11; 1,12] |
| <p>1) Schätzer aus einem gemischten Modell mit Meßwiederholungen (MMRM) mit Veränderung zu Baseline als abhängiger Variablen und den festen kategoriellen Effekten Behandlungsgruppe, Zeitpunkt, PFIC-Typ und Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt und den kontinuierlichen festen Kovariaten mittlerer Baseline-Score und Interaktion zwischen Baseline-Score und Zeitpunkt.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population.</p> <p>Quelle: Eigene Berechnungen.</p> | | | | | | | |
| <p>KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedge's g</p> | | | | | | | |

Auch in der Veränderung über den gesamten Beobachtungszeitraum zeigten sich keine relevanten Unterschiede mit einer SMD von 0,42 (95% KI [-0,08; 0,92]).

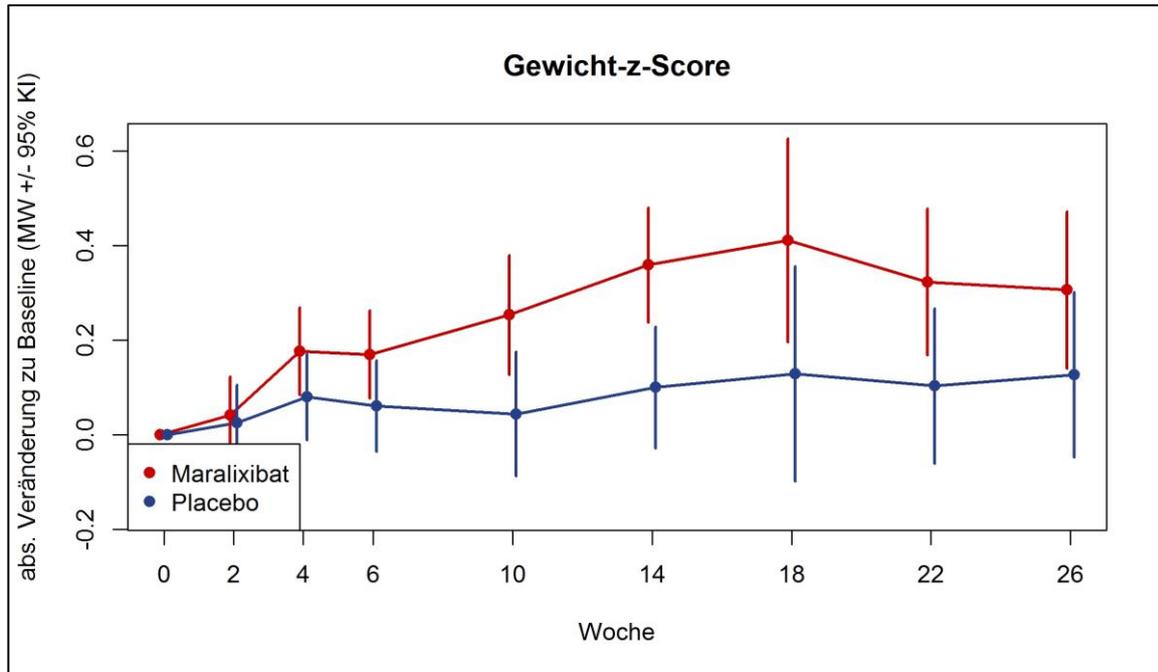


Abbildung 4-14: Mittelwert (\pm 95% Konfidenzintervall) der körperlichen Entwicklung anhand Gewicht-z-Score - Veränderung gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe über die Zeit (bis Woche 26) in der klinischen Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population.

ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; MW = Mittelwert.

Quelle: Eigene Berechnungen.

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 MRX-502 sind aufgrund der Intervention und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.1.4 Endpunkt Morbidität: Eindruck des Schweregrads (CIS) (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 4-56: Operationalisierung von „Eindruck des Schweregrads (ITT-Analyseset)“

| Studie | Operationalisierung |
|---------|--|
| MRX-502 | <p>Der Patienten-Eindruck des Schweregrads (Patient Impression of Severity, PIS) wird von Patienten ab einem Alter von 9 Jahren ausgefüllt. Anhand des PIS bewertet der Patient auf einer 7-Punkte-Skala seine Wahrnehmung des Schweregrads seines Juckreizes. Ein niedriger Score bedeutet ein positiveres Ergebnis. Der PIS wurde während der Studie zu Woche 4, 6, 10, 14, 18, 22 und 26 erhoben.</p> <p>In der PFIC-Hauptkohorte lagen für 4 Patienten der Maralixibat-Gruppe und 5 Patienten der Placebo-Gruppe Daten zum PIS vor. Wegen der kleinen Stichprobengröße was das MMRM nicht schätzbar, da die im statistischen Analyseplan definierten Modelle nicht konvergierten. Details finden sich im CSR in den Tabellen 14.2.4.22.1 [MMRM] und 14.2.4.22.2 [MMRM model effects]).</p> <p>Anhand des Betreuer-Eindrucks des Schweregrads (Caregiver Impression of Severity, CIS) werden aus der Perspektive der betreuenden Person auf einer 7-Punkte-Skala der Schweregrad des Juckreizes bewertet. Ein niedriger Score bedeutet ein positiveres Ergebnis. Der CIS wurde während der Studie zu Woche 4, 6, 10, 14, 18, 22 und 26 erhoben.</p> <p>Für die Veränderung gegenüber Baseline werden der Mittelwert mit SD zu Baseline und der kleinste-Quadrate Mittelwert (LS-MW) mit SE zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt und pro Behandlungsgruppe sowie die kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz (LS-MWD) mit 95% Konfidenzintervall und p-Wert der der Differenz zwischen den Behandlungsgruppen angegeben. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.</p> |

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 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Eindruck des Schweregrads 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 |
|---------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| MRX-502 | niedrig | ja | nein | ja | ja | hoch |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie MRX-502 ist eine 26-wöchige randomisierte Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie. Die Studie wurde doppel-blind durchgeführt. In den Behandlungsgruppen wurden 30 von 33 (91%) bzw. 29 von 31 (94%) der Patienten in die Analysen eingeschlossen. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert. Insgesamt wird wegen der Einschränkungen bei der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als hoch 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 des Schweregrads – PIS – PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population

In der PFIC-Hauptkohorte lagen für 4 Patienten der Maralixibat-Gruppe und 5 Patienten der Placebo-Gruppe Daten zum PIS vor. Wegen der kleinen Stichprobengröße war das MMRM nicht schätzbar, da die im statistischen Analyseplan definierten Modelle nicht konvergierten. Details finden sich im CSR in den Tabellen 14.2.4.22.1 [MMRM] und 14.2.4.22.2 [MMRM model effects]).

Betreuer-Eindruck des Schweregrads – CIS – PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population

Tabelle 4-58: Ergebnisse für "Morbidity: Betreuer-Eindruck des Schweregrads - Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte.

| Maralixibat | | | Placebo | | | Maralixibat vs. Placebo | |
|-----------------|----------------------|--|----------------|----------------------|--|-------------------------------------|----------------------|
| N zu Base-line | MW (SD) zu Base-line | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | N zu Base-line | MW (SD) zu Base-line | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | LS-MWD [95% KI] p-Wert ¹ | SMD [95% KI] |
| Woche 4 | | | | | | | |
| 30 | 3,00 (0,83) | -1,51 (0,15) | 29 | 2,72 (0,88) | -0,47 (0,16) | -1,04 [-1,46; -0,61] <,0001 | -1,25 [-1,81; -0,69] |
| Woche 6 | | | | | | | |
| 30 | 3,00 (0,83) | -1,53 (0,16) | 29 | 2,72 (0,88) | -0,61 (0,18) | -0,92 [-1,39; -0,45] 0,0002 | -1,01 [-1,55; -0,47] |
| Woche 10 | | | | | | | |
| 30 | 3,00 (0,83) | -1,67 (0,19) | 29 | 2,72 (0,88) | -0,60 (0,21) | -1,08 [-1,63; -0,53] 0,0003 | -1,01 [-1,55; -0,46] |

| Maralixibat | | | Placebo | | | Maralixibat vs. Placebo | |
|---|----------------------|--|----------------|----------------------|--|-------------------------------------|----------------------|
| N zu Base-line | MW (SD) zu Base-line | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | N zu Base-line | MW (SD) zu Base-line | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | LS-MWD [95% KI] p-Wert ¹ | SMD [95% KI] |
| Woche 14 | | | | | | | |
| 30 | 3,00 (0,83) | -1,70 (0,21) | 29 | 2,72 (0,88) | -0,91 (0,23) | -0,79 [-1,41; -0,17] 0,0130 | -0,66 [-1,18; -0,14] |
| Woche 18 | | | | | | | |
| 30 | 3,00 (0,83) | -1,87 (0,22) | 29 | 2,72 (0,88) | -0,72 (0,23) | -1,15 [-1,78; -0,52] 0,0006 | -0,94 [-1,48; -0,40] |
| Woche 22 | | | | | | | |
| 30 | 3,00 (0,83) | -1,81 (0,21) | 29 | 2,72 (0,88) | -0,71 (0,23) | -1,10 [-1,71; -0,49] 0,0007 | -0,92 [-1,46; -0,39] |
| Woche 26 | | | | | | | |
| 30 | 3,00 (0,83) | -2,01 (0,19) | 29 | 2,72 (0,88) | -0,55 (0,21) | -1,47 [-2,03; -0,91] <,0001 | -1,35 [-1,92; -0,78] |
| Woche 18-26 | | | | | | | |
| 30 | 3,00 (0,83) | -1,90 (0,19) | 29 | 2,72 (0,88) | -0,66 (0,21) | -1,24 [-1,79; -0,69] <,0001 | -1,16 [-1,71; -0,61] |
| <p>1) Schätzer aus einem gemischten Modell mit Meßwiederholungen (MMRM) mit Veränderung zu Baseline als abhängiger Variablen und den festen kategoriellen Effekten Behandlungsgruppe, Zeitpunkt, PFIC-Typ und Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt und den kontinuierlichen festen Kovariaten mittlerer Baseline-Score und Interaktion zwischen Baseline-Score und Zeitpunkt.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population.</p> <p>Quelle: MRX-502 Studienreport [31], Table 14.2.4.21.1</p> | | | | | | | |
| <p>KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedge's g</p> | | | | | | | |

In der PFIC-Hauptkohorte der klinischen Studie MRX-502 zeigte sich in der ITT-Analyse für den Zeitraum (Woche 18 bis 26) eine statistisch signifikante Veränderung im Betreuer-Eindruck des Schweregrads gegenüber Baseline unter Maralixibat-Therapie im Vergleich zu Placebo mit einer LS-Mittelwertdifferenz von -1,24 (95% KI [-1,79; -0,69]). Die standardisierte Mittelwertdifferenz lag bei -1,16 (95% KI [-1,71; -0,61]) und damit deutlich im relevanten Bereich.

Bereits ab dem Zeitraum der Woche 1 bis 6 und in fast jedem folgenden Zeitraum zeigte sich ein sehr konsistenter, statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Maralixibat über Placebo.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für "Morbidität: Betreuer-Eindruck des Schweregrads - Veränderung gegenüber Baseline", MMRM über den gesamten Zeitverlauf, aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte.

| Maralixibat | | | Placebo | | | Maralixibat vs. Placebo | |
|--|---------------------|--|---------------|---------------------|--|-------------------------------------|-------------------------|
| N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | LS-MWD [95% KI] p-Wert ¹ | SMD [95% KI] |
| Gesamter Zeitverlauf | | | | | | | |
| 30 | 3,00 (0,83) | -1,73 (0,16) | 29 | 2,72 (0,88) | -0,65 (0,17) | -1,08 [-1,54; -0,62] <,0001 | -1,20 [-1,75; -0,65] |
| <p>1) Schätzer aus einem gemischten Modell mit Meßwiederholungen (MMRM) mit Veränderung zu Baseline als abhängiger Variablen und den festen kategoriellen Effekten Behandlungsgruppe, Zeitpunkt, PFIC-Typ und Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt und den kontinuierlichen festen Kovariaten mittlerer Baseline-Score und Interaktion zwischen Baseline-Score und Zeitpunkt. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population. Quelle: Eigene Berechnungen.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedge's g</p> | | | | | | | |

Die LS-Mittelwertdifferenz der mittleren Änderungen zu Baseline über den gesamten Beobachtungszeitraum bestätigen ebenfalls sehr konsistent den statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für Maralixibat über Placebo mit einer SMD von -1,20 (95% KI [-1,75; -0,65]).

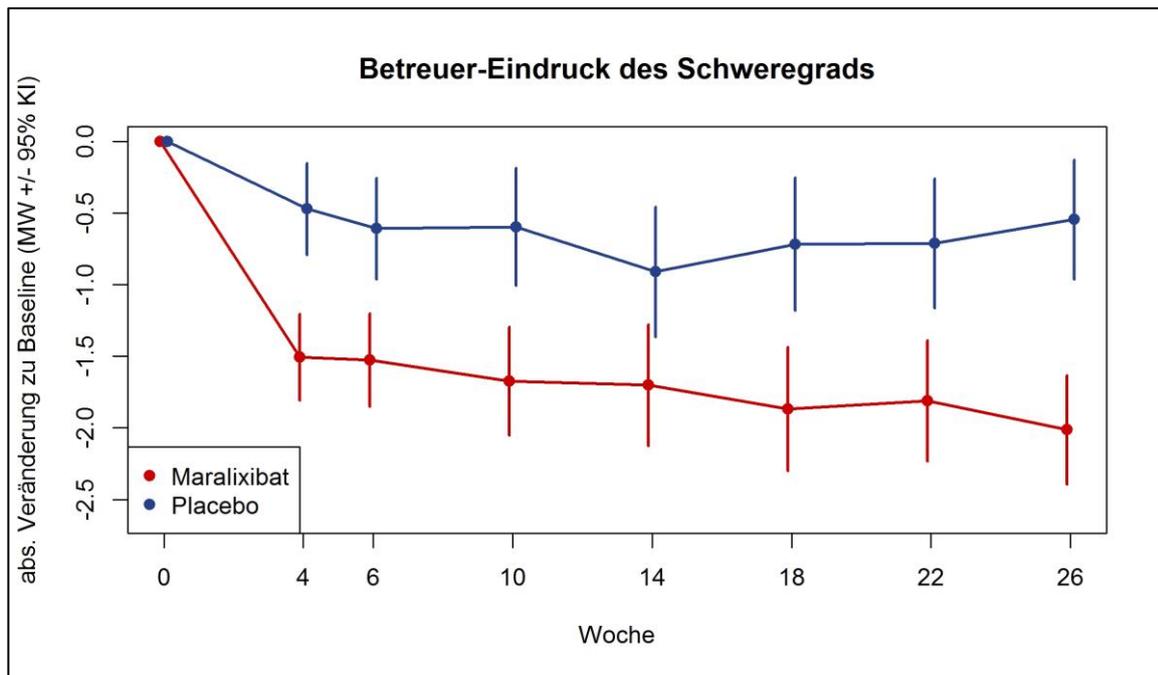


Abbildung 4-15: Mittelwert (\pm 95% Konfidenzintervall) der Veränderung des Betreuer-Eindrucks des Schweregrads gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe über die Zeit (bis Woche 26) in der klinischen Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population.

ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; MW = Mittelwert.

Quelle: Eigene Berechnungen.

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 MRX-502 sind aufgrund der Intervention und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.1.5 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 4-60: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“

| Studie | Operationalisierung |
|---------|---|
| MRX-502 | <p>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).</p> <p>Die Erhebung des Pediatric Quality of Life Inventory erfolgte während der Studie zu Baseline, Woche 4, 6, 10, 14, 18, 22 und 26.</p> <p>Dargestellt werden der Gesamtscore der Pediatric Quality of Life Inventory sowie der Score der multidimensionalen Fatigue-Skala, jeweils für die Bewertung der Eltern.</p> <p>Für die Veränderung gegenüber Baseline wird für jede Behandlungsgruppe der Mittelwert mit SD zu Baseline und der kleinste-Quadrate Mittelwert (LS-MW, least-squares Mittelwert) mit SE zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt gegenüber Baseline angegeben. Die beiden Behandlungen MRX und Placebo wurden anhand eines gemischten Modells mit Meßwiederholungen (MMRM) den festen kategoriellen Effekten Behandlungsgruppe, Zeitpunkt und Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt und den kontinuierlichen festen Kovariaten mittlerer Baseline-Score und Interaktion zwischen Baseline-Score und Zeitpunkt verglichen. Für die PFIC-Hauptkohorte wurde zusätzlich noch die kategorielle Kovariate PFIC-Typ im Modell berücksichtigt. Für den Vergleich der Behandlungsgruppen werden der Mittelwertdifferenz mit 95% Konfidenz-Intervall und der p-Wert für den Behandlungseffekt aus dem MMRM sowie die Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) dargestellt.</p> <p>Als Schätzer für den Effekt über den gesamten Studienverlauf werden die entsprechenden Schätzer für die Veränderung zu Baseline für beide Behandlungsgruppen und die Differenz zwischen den Gruppen analog dargestellt.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population der PFIC-Hauptkohorte.</p> |

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 4-61: 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 |
|---------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| MRX-502 | niedrig | ja | nein | ja | ja | hoch |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie MRX-502 ist eine 26-wöchige randomisierte Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie. Die Studie wurde doppel-blind durchgeführt. In den Behandlungsgruppen wurden 29 von 33 (88%) bzw. 29 von 31 (94%) der Patienten in die Analysen eingeschlossen. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert. Insgesamt wird wegen der Einschränkungen bei der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als hoch 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 – PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population

Tabelle 4-62: Ergebnisse für "Lebensqualität: Pediatric Quality of Life Inventory - Veränderung des Gesamtscores gegenüber Baseline" aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte.

| Maralixibat | | | Placebo | | | Maralixibat vs. Placebo | |
|----------------|---------------------|--|---------------|---------------------|--|-------------------------------------|--------------------|
| N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | LS-MWD [95% KI] p-Wert ¹ | SMD [95% KI] |
| Woche 4 | | | | | | | |
| 29 | 56,09 (19,22) | 11,01 (2,94) | 29 | 63,31 (16,85) | 10,48 (3,08) | 0,53 [-7,75; 8,81] 0,8980 | 0,03 [-0,48; 0,55] |
| Woche 6 | | | | | | | |

| Maralixibat | | | Placebo | | | Maralixibat vs. Placebo | |
|---|----------------------|--|----------------|----------------------|--|-------------------------------------|--------------------|
| N zu Base-line | MW (SD) zu Base-line | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | N zu Base-line | MW (SD) zu Base-line | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | LS-MWD [95% KI] p-Wert ¹ | SMD [95% KI] |
| 29 | 56,09 (19,22) | 14,74 (3,06) | 29 | 63,31 (16,85) | 7,49 (3,30) | 7,25 [-1,57; 16,07] 0,1051 | 0,43 [-0,09; 0,95] |
| Woche 10 | | | | | | | |
| 29 | 56,09 (19,22) | 15,78 (3,02) | 29 | 63,31 (16,85) | 12,40 (3,30) | 3,38 [-5,40; 12,16] 0,4434 | 0,20 [-0,32; 0,72] |
| Woche 14 | | | | | | | |
| 29 | 56,09 (19,22) | 16,52 (3,53) | 29 | 63,31 (16,85) | 11,34 (3,72) | 5,18 [-4,95; 15,31] 0,3104 | 0,27 [-0,25; 0,78] |
| Woche 18 | | | | | | | |
| 29 | 56,09 (19,22) | 13,86 (3,29) | 29 | 63,31 (16,85) | 13,78 (3,53) | 0,08 [-9,42; 9,58] 0,9862 | 0,00 [-0,51; 0,52] |
| Woche 22 | | | | | | | |
| 29 | 56,09 (19,22) | 15,87 (3,84) | 29 | 63,31 (16,85) | 10,58 (4,05) | 5,29 [-5,74; 16,32] 0,3407 | 0,25 [-0,27; 0,77] |
| Woche 26 | | | | | | | |
| 29 | 56,09 (19,22) | 16,03 (3,56) | 29 | 63,31 (16,85) | 9,56 (3,81) | 6,47 [-3,83; 16,77] 0,2134 | 0,33 [-0,19; 0,84] |
| Woche 18-26 | | | | | | | |
| 29 | 56,09 (19,22) | 15,25 (3,27) | 29 | 63,31 (16,85) | 11,31 (3,50) | 3,95 [-5,48; 13,37] 0,4049 | 0,22 [-0,30; 0,73] |
| <p>1) Schätzer aus einem gemischten Modell mit Meßwiederholungen (MMRM) mit Veränderung zu Baseline als abhängiger Variablen und den festen kategoriellen Effekten Behandlungsgruppe, Zeitpunkt, PFIC-Typ und Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt und den kontinuierlichen festen Kovariaten mittlerer Baseline-Score und Interaktion zwischen Baseline-Score und Zeitpunkt.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population.</p> <p>Quelle: MRX-502 Studienreport [31], Table 14.2.4.27.1</p> <p>KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedge's g</p> | | | | | | | |

In der PFIC-Hauptkohorte der klinischen Studie MRX-502 zeigten sich in der ITT-Analyse für den Zeitraum (Woche 18 bis 26) keine statistisch signifikanten Unterschiede im Gesamtscore des Pediatric Quality of Life Inventory gegenüber Baseline unter Maralixibat-Therapie im Vergleich zu Placebo mit einer LS-Mittelwertdifferenz von -3,95 (95% KI [-5,48; 13,37]).

Auch in den Analysen pro Zeitpunkt zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für "Lebensqualität: Pediatric Quality of Life Inventory - Veränderung des Gesamtscores gegenüber Baseline", MMRM über den gesamten Zeitverlauf, aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte.

| Maralixibat | | | Placebo | | | Maralixibat vs. Placebo | |
|--|---------------------|--|---------------|---------------------|--|-------------------------------------|-----------------------|
| N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | LS-MWD [95% KI] p-Wert ¹ | SMD [95% KI] |
| Gesamter Zeitverlauf | | | | | | | |
| 29 | 56,09 (19,22) | 14,83 (2,91) | 29 | 63,31 (16,85) | 10,80 (3,16) | 4,03 [-4,36; 12,42] 0,3403 | 0,25 [-0,27; 0,77] |
| <p>1) Schätzer aus einem gemischten Modell mit Meßwiederholungen (MMRM) mit Veränderung zu Baseline als abhängiger Variablen und den festen kategoriellen Effekten Behandlungsgruppe, Zeitpunkt, PFIC-Typ und Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt und den kontinuierlichen festen Kovariaten mittlerer Baseline-Score und Interaktion zwischen Baseline-Score und Zeitpunkt. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population. Quelle: Eigene Berechnungen.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedge's g</p> | | | | | | | |

Die LS-Mittelwertdifferenz der mittleren Änderungen zu Baseline über den gesamten Beobachtungszeitraum zeigen ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

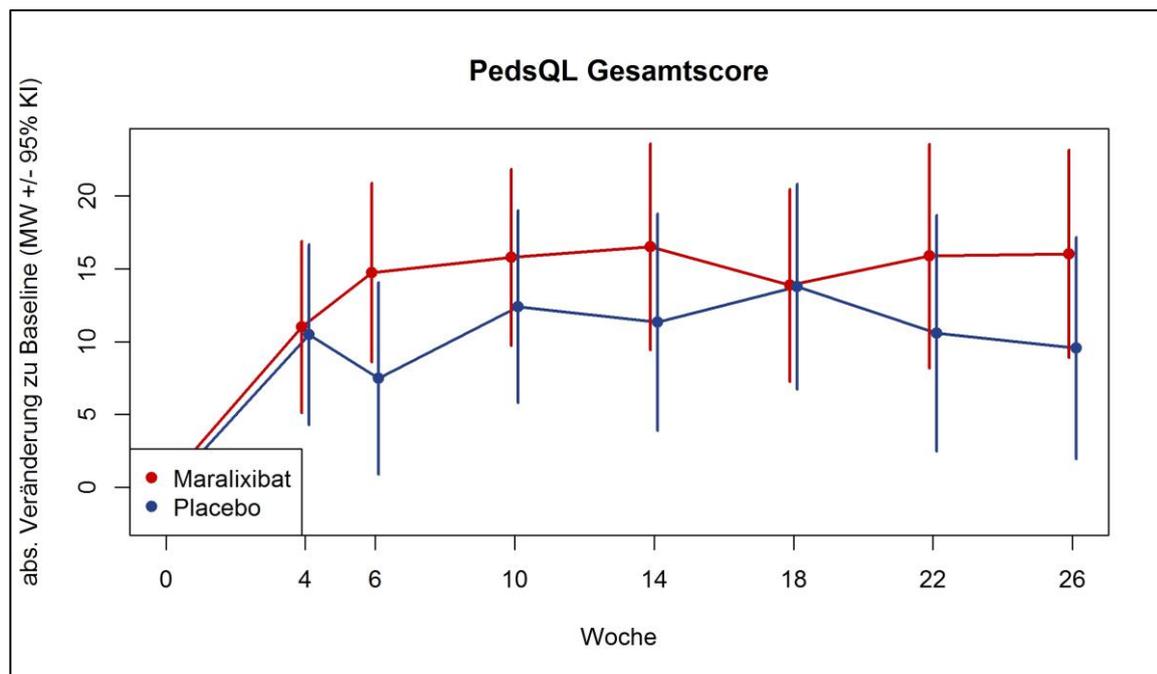


Abbildung 4-16: Mittelwert (\pm 95% Konfidenzintervall) für den Endpunkt Pediatric Quality of Life Inventory - Veränderung des Gesamtscores gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe über die Zeit (bis Woche 26) in der klinischen Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population.

ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; MW = Mittelwert; PedsQL = Pediatric Quality of Life questionnaire.

Quelle: Eigene Berechnungen.

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

Tabelle 4-64: Ergebnisse für "Lebensqualität: Pediatric Quality of Life Inventory - Veränderung des Scores der multidimensionalen Fatigue-Skala gegenüber Baseline" aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte.

| Maralixibat | | | Placebo | | | Maralixibat vs. Placebo | |
|----------------|---------------------|--|---------------|---------------------|--|-------------------------------------|--------------------|
| N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | LS-MWD [95% KI] p-Wert ¹ | SMD [95% KI] |
| Woche 4 | | | | | | | |
| 21 | 59,39 (19,48) | 10,97 (3,69) | 18 | 71,45 (19,80) | 10,57 (4,01) | 0,41 [-10,65; 11,46] 0,9406 | 0,02 [-0,61; 0,65] |
| Woche 6 | | | | | | | |

| Maralixibat | | | Placebo | | | Maralixibat vs. Placebo | |
|---|----------------------|--|----------------|----------------------|--|-------------------------------------|-----------------------|
| N zu Base-line | MW (SD) zu Base-line | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | N zu Base-line | MW (SD) zu Base-line | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | LS-MWD [95% KI] p-Wert ¹ | SMD [95% KI] |
| 21 | 59,39 (19,48) | 18,74 (3,87) | 18 | 71,45 (19,80) | 3,82 (4,35) | 14,92 [2,99; 26,85] 0,0159 | 0,80 [0,15; 1,46] |
| Woche 10 | | | | | | | |
| 21 | 59,39 (19,48) | 19,03 (3,07) | 18 | 71,45 (19,80) | 9,16 (3,56) | 9,87 [0,31; 19,43] 0,0434 | 0,66 [0,01; 1,31] |
| Woche 14 | | | | | | | |
| 21 | 59,39 (19,48) | 18,94 (3,19) | 18 | 71,45 (19,80) | 7,70 (3,74) | 11,24 [1,25; 21,23] 0,0285 | 0,72 [0,07; 1,37] |
| Woche 18 | | | | | | | |
| 21 | 59,39 (19,48) | 20,09 (3,18) | 18 | 71,45 (19,80) | 11,72 (3,64) | 8,37 [-1,51; 18,24] 0,0941 | 0,54 [-0,10; 1,18] |
| Woche 22 | | | | | | | |
| 21 | 59,39 (19,48) | 23,32 (3,34) | 18 | 71,45 (19,80) | 12,90 (3,88) | 10,42 [-0,02; 20,86] 0,0504 | 0,64 [-0,01; 1,28] |
| Woche 26 | | | | | | | |
| 21 | 59,39 (19,48) | 20,35 (2,59) | 18 | 71,45 (19,80) | 9,21 (3,15) | 11,14 [2,92; 19,36] 0,0094 | 0,87 [0,21; 1,52] |
| Woche 18-26 | | | | | | | |
| 21 | 59,39 (19,48) | 21,25 (2,65) | 18 | 71,45 (19,80) | 11,28 (3,18) | 9,98 [1,61; 18,34] 0,0208 | 0,76 [0,11; 1,41] |
| <p>1) Schätzer aus einem gemischten Modell mit Meßwiederholungen (MMRM) mit Veränderung zu Baseline als abhängiger Variablen und den festen kategoriellen Effekten Behandlungsgruppe, Zeitpunkt, PFIC-Typ und Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt und den kontinuierlichen festen Kovariaten mittlerer Baseline-Score und Interaktion zwischen Baseline-Score und Zeitpunkt.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population.</p> <p>Quelle: MRX-502 Studienreport [31], Table 34 und eigene Berechnungen.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedge's g</p> | | | | | | | |

Für die Veränderung des Scores der multidimensionalen Fatigue-Skala gegenüber Baseline lagen nur Daten für 21 von 33 (64%) bzw. 18 von 31 (58%) Patienten vor. Daher ist dieser Score nicht bewertungsrelevant, da Daten für weniger als 70% der Patienten in die Analyse eingeschlossen werden konnten.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für "Lebensqualität: Pediatric Quality of Life Inventory - Veränderung des Scores der multidimensionalen Fatigue-Skala gegenüber Baseline", MMRM über den

gesamten Zeitverlauf, aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte.

| Maralixibat | | | Placebo | | | Maralixibat vs. Placebo | |
|---|---------------------|--|---------------|---------------------|--|-------------------------------------|-------------------|
| N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | N zu Baseline | MW (SD) zu Baseline | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt ¹ | LS-MWD [95% KI] p-Wert ¹ | SMD [95% KI] |
| Gesamter Zeitverlauf | | | | | | | |
| 21 | 59,39 (19,48) | 18,78 (2,56) | 18 | 71,45 (19,80) | 9,30 (3,08) | 9,48 [1,42; 17,54] 0,0226 | 0,75 [0,10; 1,40] |
| 1) Schätzer aus einem gemischten Modell mit Meßwiederholungen (MMRM) mit Veränderung zu Baseline als abhängiger Variablen und den festen kategoriellen Effekten Behandlungsgruppe, Zeitpunkt, PFIC-Typ und Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt und den kontinuierlichen festen Kovariaten mittlerer Baseline-Score und Interaktion zwischen Baseline-Score und Zeitpunkt. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population. Quelle: Eigene Berechnungen. | | | | | | | |
| KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedge's g | | | | | | | |

Für die Veränderung des Scores der multidimensionalen Fatigue-Skala gegenüber Baseline lagen nur Daten für 21 von 33 (64%) bzw. 18 von 31 (58%) Patienten vor. Daher ist dieser Score nicht bewertungsrelevant, da Daten für weniger als 70% der Patienten in die Analyse eingeschlossen werden konnten.

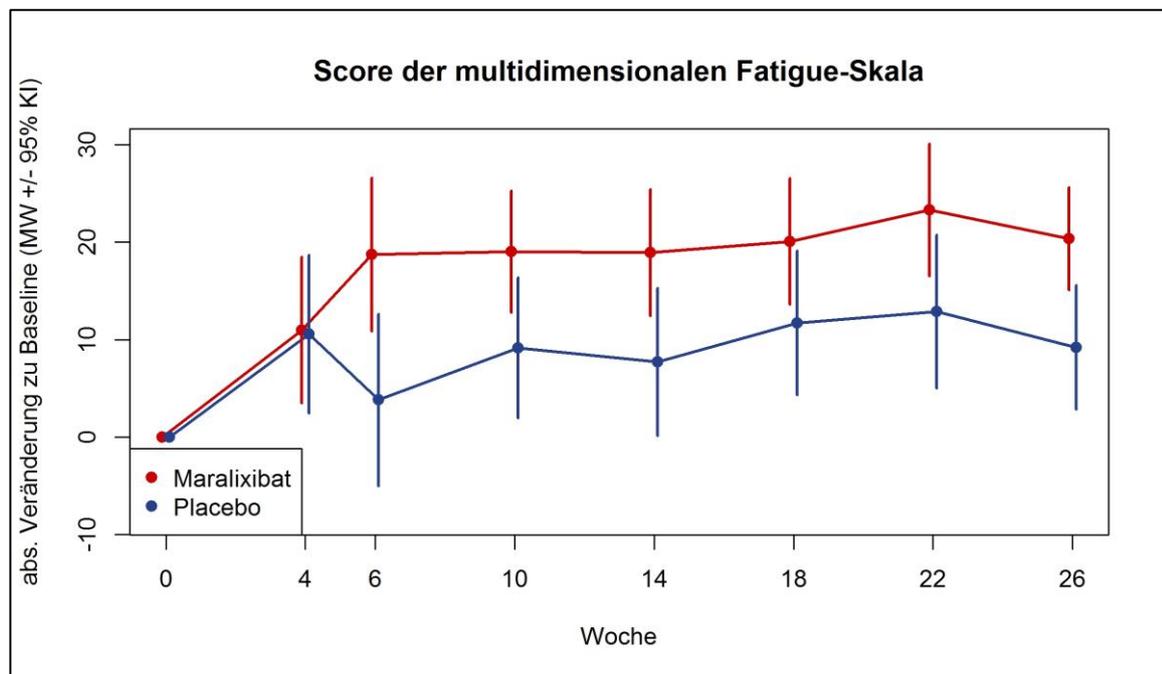


Abbildung 4-17: Mittelwert (± 95% Konfidenzintervall) für den Endpunkt Pediatric Quality of Life Inventory - Veränderung des Scores der multidimensionalen Fatigue-Skala gegenüber

Baseline pro Behandlungsgruppe über die Zeit (bis Woche 26) in der klinischen Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population.

ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; MW = Mittelwert; PedsQL = Pediatric Quality of Life questionnaire.

Quelle: Eigene Berechnungen.

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 MRX-502 sind aufgrund der Intervention und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.6 Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – RCT

Tabelle 4-66: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“

| Studie | Operationalisierung |
|---------|---|
| MRX-502 | <p>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.</p> <p>Für die Codierung der UE wurde die MedDRA-Version 22.1 genutzt. Die Einteilung in Schweregrade erfolgte gemäß CTCAE Version 4.0.</p> <p>Die UE werden wie folgt dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überblick: Jegliche UE; schwere UE; schwerwiegende UE; UE, die zum Behandlungsabbruch führten; UE, die zum Tode 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, Vitamin D-Mangel, Vitamin D anormal, Vitamin D vermindert, Vitamin E-Mangel, Vitamin E vermindert, Vitamin K-Mangel, Vitamin K vermindert, International Normalised Ratio erhöht, International Normalised Ratio anormal, Blut 1,25-dihydroxycholecalciferol vermindert, Blut 25-hydroxycholecalciferol vermindert) (Statistischer Analyseplan Appendix 2, S.89 [31])

Für den binären Endpunkt werden jeweils die Anzahl der Patienten in den Behandlungsgruppen und die Anzahl und der Anteil Patienten mit Response dargestellt. Zur Bewertung des Effektes werden OR, RR und RD mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen sowie die p-values des Cochran-Mantel-Haenzel-Tests gezeigt.

Die Analysen basieren auf dem finalen Datenschnitt vom 14. Oktober 2022.

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 4-67: 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 |
|---------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| MRX-502 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie MRX-502 ist eine 26-wöchige randomisierte Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie. Die Studie wurde doppel-blind durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene 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 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse" aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte.

| Maralixibat | | Placebo | | Maralixibat vs. Placebo | | | |
|--|------------------------------|---------|------------------------------|-------------------------|-----------------------|------------------------|--------|
| N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95% KI] | RR [95% KI] | RD [95% KI] | p(CMH) |
| Jegliche UE | | | | | | | |
| 33 | 33 (100,0) | 31 | 30 (96,8) | 3,30 [0,13; 83,97] | 1,03 [0,95; 1,13] | 0,03 [-0,03; 0,09] | 0,3022 |
| Schwerwiegende UE | | | | | | | |
| 33 | 3 (9,1) | 31 | 3 (9,7) | 0,93 [0,17; 5,01] | 0,94 [0,20; 4,31] | -0,01 [-0,15; 0,14] | 0,9364 |
| Schwere UE | | | | | | | |
| 33 | 1 (3,0) | 31 | 1 (3,2) | 0,94 [0,06; 15,67] | 0,94 [0,06; 14,38] | -0,00 [-0,09; 0,08] | 0,9644 |
| Therapieabbruch wegen UE | | | | | | | |
| 33 | 0 (0,0) | 31 | 0 (0,0) | 0,94 [0,02; 48,83] | 0,94 [0,02; 46,04] | -0,00 [-0,00; 0,00] | n.b. |
| UE, das zum Tode führte | | | | | | | |
| 33 | 0 (0,0) | 31 | 0 (0,0) | 0,94 [0,02; 48,83] | 0,94 [0,02; 46,04] | -0,00 [-0,00; 0,00] | n.b. |
| Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der Safety-Population. Quelle: MRX-502 Studienreport [31], Table 14.3.2.1.1 | | | | | | | |
| CTCAE = Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (Common Terminology Criteria for Adverse Events); KI = Konfidenzintervall; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; UE = unerwünschte Ereignisse | | | | | | | |

Im Endpunkt Unerwünschte Ereignisse zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Maralixibat und Placebo in jeglichen UE, den schwerwiegenden UE und den schweren UE. Therapieabbrüche wegen UE und UE, die zum Tode führten, traten in beiden Behandlungsgruppen während der Studie nicht auf.

Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC

Tabelle 4-69: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte.

| Maralixibat | | Placebo | | Maralixibat vs. Placebo | | | p(CMH) |
|---|------------------------------|---------|------------------------------|-------------------------|----------------------|-------------------------|--------|
| N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95% KI] | RR [95% KI] | RD [95% KI] | |
| SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | | | | | | |
| 33 | 16 (48,5) | 31 | 9 (29,0) | 2,30 [0,82; 6,46] | 1,67 [0,87; 3,21] | 0,19 [-0,04; 0,43] | 0,1138 |
| SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | | | | | | |
| 33 | 11 (33,3) | 31 | 6 (19,4) | 2,08 [0,66; 6,57] | 1,72 [0,72; 4,09] | 0,14 [-0,07; 0,35] | 0,2093 |
| SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | | | | | | | |
| 33 | 8 (24,2) | 31 | 9 (29,0) | 0,78 [0,26; 2,38] | 0,84 [0,37; 1,89] | -0,05 [-0,26; 0,17] | 0,6671 |
| SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | | | | | | | |
| 33 | 25 (75,8) | 31 | 12 (38,7) | 4,95 [1,69; 14,50] | 1,96 [1,21; 3,17] | 0,37 [0,15; 0,60] | 0,0029 |
| SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | | | | | | |
| 33 | 18 (54,5) | 31 | 17 (54,8) | 0,99 [0,37; 2,65] | 0,99 [0,64; 1,55] | -0,00 [-0,25; 0,24] | 0,9814 |
| SOC Leber- und Gallenerkrankungen | | | | | | | |
| 33 | 1 (3,0) | 31 | 7 (22,6) | 0,11 [0,01; 0,93] | 0,13 [0,02; 1,03] | -0,20 [-0,35; -0,04] | 0,0190 |
| SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | | | | | | | |
| 33 | 7 (21,2) | 31 | 8 (25,8) | 0,77 [0,24; 2,47] | 0,82 [0,34; 2,00] | -0,05 [-0,25; 0,16] | 0,6670 |
| SOC Untersuchungen | | | | | | | |
| 33 | 18 (54,5) | 31 | 14 (45,2) | 1,46 [0,54; 3,90] | 1,21 [0,73; 1,99] | 0,09 [-0,15; 0,34] | 0,4566 |
| SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | | | | | | | |
| 33 | 5 (15,2) | 31 | 7 (22,6) | 0,61 [0,17; 2,18] | 0,67 [0,24; 1,89] | -0,07 [-0,27; 0,12] | 0,4502 |
| Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der Safety-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 22.1 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Quelle: MRX-502 Studienreport [31], Table 14.3.2.2.1 | | | | | | | |
| CTCAE = Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (Common Terminology Criteria for Adverse Events); KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio; p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; SOC = MedDRA System Organ Class; UE = unerwünschte Ereignisse | | | | | | | |

In den System Organklassen zeigte sich ein signifikanter Nachteil für Maralixibat für das SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts mit einem RR von 1,96 (95% KI [1,21; 3,17]). Für die übrigen SOCs zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Maralixibat und Placebo.

Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT

Tabelle 4-70: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT“ aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte.

| Maralixibat | | Placebo | | Maralixibat vs. Placebo | | | |
|--|------------------------------|---------|------------------------------|-------------------------|-----------------------|------------------------|--------|
| N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95% KI] | RR [95% KI] | RD [95% KI] | p(CMH) |
| PT Abdominalschmerz | | | | | | | |
| 33 | 8 (24,2) | 31 | 2 (6,4) | 4,64 [0,90; 23,90] | 3,76 [0,86; 16,34] | 0,18 [0,01; 0,35] | 0,0519 |
| PT Alaninaminotransferase erhöht | | | | | | | |
| 33 | 4 (12,1) | 31 | 3 (9,7) | 1,29 [0,26; 6,28] | 1,25 [0,30; 5,15] | 0,02 [-0,13; 0,18] | 0,7561 |
| PT Bilirubin im Blut erhöht | | | | | | | |
| 33 | 5 (15,2) | 31 | 4 (12,9) | 1,21 [0,29; 4,97] | 1,17 [0,35; 3,98] | 0,02 [-0,15; 0,19] | 0,7975 |
| PT Diarrhoe | | | | | | | |
| 33 | 19 (57,6) | 31 | 5 (16,1) | 7,06 [2,17; 22,97] | 3,57 [1,52; 8,39] | 0,41 [0,20; 0,63] | 0,0007 |
| PT Erbrechen | | | | | | | |
| 33 | 3 (9,1) | 31 | 5 (16,1) | 0,52 [0,11; 2,39] | 0,56 [0,15; 2,16] | -0,07 [-0,23; 0,09] | 0,3986 |
| PT Fieber | | | | | | | |
| 33 | 15 (45,5) | 31 | 9 (29,0) | 2,04 [0,72; 5,73] | 1,57 [0,80; 3,05] | 0,16 [-0,07; 0,40] | 0,1784 |
| PT Grippe | | | | | | | |
| 33 | 6 (18,2) | 31 | 1 (3,2) | 6,67 [0,75; 58,97] | 5,64 [0,72; 44,20] | 0,15 [0,00; 0,30] | 0,0573 |
| PT Husten | | | | | | | |
| 33 | 5 (15,2) | 31 | 3 (9,7) | 1,67 [0,36; 7,65] | 1,57 [0,41; 6,01] | 0,05 [-0,11; 0,22] | 0,5115 |
| PT Nasopharyngitis | | | | | | | |
| 33 | 4 (12,1) | 31 | 1 (3,2) | 4,14 [0,44; 39,26] | 3,76 [0,44; 31,80] | 0,09 [-0,04; 0,22] | 0,1886 |
| PT Obstipation | | | | | | | |
| 33 | 4 (12,1) | 31 | 2 (6,4) | 2,00 [0,34; 11,79] | 1,88 [0,37; 9,54] | 0,06 [-0,08; 0,20] | 0,4404 |
| PT Pruritus | | | | | | | |
| 33 | 4 (12,1) | 31 | 5 (16,1) | 0,72 [0,17; 2,96] | 0,75 [0,22; 2,55] | -0,04 [-0,21; 0,13] | 0,6474 |
| PT Rhinorrhoe | | | | | | | |
| 33 | 7 (21,2) | 31 | 4 (12,9) | 1,82 [0,48; 6,95] | 1,64 [0,53; 5,07] | 0,08 [-0,10; 0,27] | 0,3823 |
| Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der Safety-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 22.1 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Quelle: MRX-502 Studienreport [31], Table 14.3.2.2.1 | | | | | | | |
| CTCAE = Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (Common Terminology Criteria for Adverse Events); KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio; p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests; PT = MedDRA Preferred Term; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; UE = unerwünschte Ereignisse | | | | | | | |

In den Preferred Terms zeigte sich analog zu den SOC ein signifikanter Nachteil für Maralixibat für das PT Diarrhoe mit einem RR von 3,57 (95% KI [1,52; 8,39]). Für die übrigen PTs zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Maralixibat und Placebo.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC

Es traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach MedDRA SOC mit einer Häufigkeit von über 5% in mindestens eine Gruppe auf.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT

Es traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach MedDRA PT mit einer Häufigkeit von über 5% in mindestens eine Gruppe auf.

Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC

Es traten keine schweren unerwünschten Ereignisse nach MedDRA SOC mit einer Häufigkeit von über 5% in mindestens eine Gruppe auf.

Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT

Es traten keine schweren unerwünschten Ereignisse nach MedDRA PT mit einer Häufigkeit von über 5% in mindestens eine Gruppe auf.

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Es traten keine Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse auf.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Tabelle 4-71: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse“ aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte.

| Maralixibat | | Placebo | | Maralixibat vs. Placebo | | | |
|--|------------------------------|---------|------------------------------|-------------------------|-------------------|---------------------|--------|
| N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95% KI] | RR [95% KI] | RD [95% KI] | p(CMH) |
| UESI Diarrhoe | | | | | | | |
| 33 | 20 (60,6) | 31 | 5 (16,1) | 8,00 [2,45; 26,16] | 3,76 [1,61; 8,78] | 0,44 [0,23; 0,66] | 0,0003 |
| UESI im Zusammenhang mit Mängeln der fettlöslichen Vitamine | | | | | | | |
| 33 | 7 (21,2) | 31 | 10 (32,3) | 0,57 [0,18; 1,74] | 0,66 [0,29; 1,51] | -0,11 [-0,33; 0,11] | 0,3212 |
| UESI im Zusammenhang mit erhöhten Transaminasen | | | | | | | |
| 33 | 4 (12,1) | 31 | 3 (9,7) | 1,29 [0,26; 6,28] | 1,25 [0,30; 5,15] | 0,02 [-0,13; 0,18] | 0,7561 |
| UESI im Zusammenhang mit erhöhtem Bilirubin | | | | | | | |

| Maralixibat | | Placebo | | Maralixibat vs. Placebo | | | |
|--|------------------------------|---------|------------------------------|-------------------------|----------------------|------------------------|--------|
| N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95% KI] | RR [95% KI] | RD [95% KI] | p(CMH) |
| 33 | 5 (15,2) | 31 | 7 (22,6) | 0,61 [0,17; 2,18] | 0,67 [0,24; 1,89] | -0,07 [-0,27; 0,12] | 0,4502 |
| Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der Safety-Population. Quelle: MRX-502 Studienreport [31], Table 14.3.3.4.1 bis Table 14.3.3.4.4 | | | | | | | |
| CTCAE = Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (Common Terminology Criteria for Adverse Events); KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio; p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; UE = unerwünschte Ereignisse | | | | | | | |

In den UE von speziellem Interesse (UESI) zeigte sich analog zu den SOC's und PT's ein signifikanter Nachteil für Maralixibat für das PT Diarrhoe mit einem RR von 3,76 (95% KI [1,61; 8,78]). Für die übrigen UESI zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Maralixibat und Placebo.

Details zu den Analysen der UESI finden sich in den folgenden Tabellen.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: Diarrhoe nach MedDRA SOC“ aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte.

| Maralixibat | | Placebo | | Maralixibat vs. Placebo | | | |
|--|------------------------------|---------|------------------------------|-------------------------|----------------------|------------------------|--------|
| N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95% KI] | RR [95% KI] | RD [95% KI] | p(CMH) |
| SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | | | | | | | |
| 33 | 19 (57,6) | 31 | 5 (16,1) | 7,06 [2,17; 22,97] | 3,57 [1,52; 8,39] | 0,41 [0,20; 0,63] | 0,0007 |
| SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | | | | | | |
| 33 | 2 (6,1) | 31 | 2 (6,4) | 0,94 [0,12; 7,08] | 0,94 [0,14; 6,27] | -0,00 [-0,12; 0,11] | 0,9489 |
| Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der Safety-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 22.1 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Quelle: MRX-502 Studienreport [31], Table 14.3.3.4.1 | | | | | | | |
| CTCAE = Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (Common Terminology Criteria for Adverse Events); KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio; p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; SOC = MedDRA System Organ Class | | | | | | | |

Tabelle 4-73: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: Diarrhoe nach MedDRA PT“ aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte.

| Maralixibat | | Placebo | | Maralixibat vs. Placebo | | | |
|--------------------|------------------------------|---------|------------------------------|-------------------------|-------------|-------------|--------|
| N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95% KI] | RR [95% KI] | RD [95% KI] | p(CMH) |
| PT Diarrhoe | | | | | | | |

| Maralixibat | | Placebo | | Maralixibat vs. Placebo | | | |
|--|------------------------------|---------|------------------------------|-------------------------|----------------------|------------------------|--------|
| N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95% KI] | RR [95% KI] | RD [95% KI] | p(CMH) |
| 33 | 19 (57,6) | 31 | 5 (16,1) | 7,06 [2,17; 22,97] | 3,57 [1,52; 8,39] | 0,41 [0,20; 0,63] | 0,0007 |
| PT Gastroenteritis | | | | | | | |
| 33 | 2 (6,1) | 31 | 2 (6,4) | 0,94 [0,12; 7,08] | 0,94 [0,14; 6,27] | -0,00 [-0,12; 0,11] | 0,9489 |
| Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der Safety-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 22.1 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Quelle: MRX-502 Studienreport [31], Table 14.3.3.4.1 | | | | | | | |
| CTCAE = Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (Common Terminology Criteria for Adverse Events); KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio; p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests; PT = MedDRA Preferred Term; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz | | | | | | | |

Tabelle 4-74: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: Ereignisse im Zusammenhang mit Mängeln der fettlöslichen Vitamine nach MedDRA SOC“ aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte.

| Maralixibat | | Placebo | | Maralixibat vs. Placebo | | | |
|--|------------------------------|---------|------------------------------|-------------------------|----------------------|------------------------|--------|
| N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95% KI] | RR [95% KI] | RD [95% KI] | p(CMH) |
| SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | | | | | | | |
| 33 | 4 (12,1) | 31 | 6 (19,4) | 0,57 [0,15; 2,27] | 0,63 [0,20; 2,01] | -0,07 [-0,25; 0,11] | 0,4294 |
| SOC Untersuchungen | | | | | | | |
| 33 | 4 (12,1) | 31 | 5 (16,1) | 0,72 [0,17; 2,96] | 0,75 [0,22; 2,55] | -0,04 [-0,21; 0,13] | 0,6474 |
| Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der Safety-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 22.1 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Quelle: MRX-502 Studienreport [31], Table 14.3.3.4.2 | | | | | | | |
| CTCAE = Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (Common Terminology Criteria for Adverse Events); KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio; p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; SOC = MedDRA System Organ Class | | | | | | | |

Tabelle 4-75: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: Ereignisse im Zusammenhang mit Mängeln der fettlöslichen Vitamine nach MedDRA PT“ aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte.

| Maralixibat | | Placebo | | Maralixibat vs. Placebo | | | |
|---|------------------------------|---------|------------------------------|-------------------------|----------------------|------------------------|--------|
| N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95% KI] | RR [95% KI] | RD [95% KI] | p(CMH) |
| PT International normalised ratio erhöht | | | | | | | |
| 33 | 1 (3,0) | 31 | 3 (9,7) | 0,29 [0,03; 2,97] | 0,31 [0,03; 2,85] | -0,07 [-0,19; 0,05] | 0,2760 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Maralixibat | | Placebo | | Maralixibat vs. Placebo | | | |
|--|------------------------------|---------|------------------------------|-------------------------|----------------------|------------------------|--------|
| N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95% KI] | RR [95% KI] | RD [95% KI] | p(CMH) |
| PT Vitamin A-Mangel | | | | | | | |
| 33 | 2 (6,1) | 31 | 2 (6,4) | 0,94 [0,12; 7,08] | 0,94 [0,14; 6,27] | -0,00 [-0,12; 0,11] | 0,9489 |
| PT Vitamin A erniedrigt | | | | | | | |
| 33 | 0 (0,0) | 31 | 1 (3,2) | 0,30 [0,01; 7,73] | 0,31 [0,01; 7,42] | -0,03 [-0,09; 0,03] | 0,3022 |
| PT Vitamin D-Mangel | | | | | | | |
| 33 | 2 (6,1) | 31 | 3 (9,7) | 0,60 [0,09; 3,87] | 0,63 [0,11; 3,50] | -0,04 [-0,17; 0,10] | 0,5929 |
| PT Vitamin D erniedrigt | | | | | | | |
| 33 | 2 (6,1) | 31 | 2 (6,4) | 0,94 [0,12; 7,08] | 0,94 [0,14; 6,27] | -0,00 [-0,12; 0,11] | 0,9489 |
| PT Vitamin E-Mangel | | | | | | | |
| 33 | 2 (6,1) | 31 | 2 (6,4) | 0,94 [0,12; 7,08] | 0,94 [0,14; 6,27] | -0,00 [-0,12; 0,11] | 0,9489 |
| PT Vitamin E erniedrigt | | | | | | | |
| 33 | 2 (6,1) | 31 | 2 (6,4) | 0,94 [0,12; 7,08] | 0,94 [0,14; 6,27] | -0,00 [-0,12; 0,11] | 0,9489 |
| PT Vitamin K-Mangel | | | | | | | |
| 33 | 0 (0,0) | 31 | 1 (3,2) | 0,30 [0,01; 7,73] | 0,31 [0,01; 7,42] | -0,03 [-0,09; 0,03] | 0,3022 |
| Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der Safety-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 22.1 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Quelle: MRX-502 Studienreport [31], Table 14.3.3.4.2 | | | | | | | |
| CTCAE = Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (Common Terminology Criteria for Adverse Events); KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio; p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests; PT = MedDRA Preferred Term; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz | | | | | | | |

Tabelle 4-76: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: Ereignisse im Zusammenhang mit erhöhten Transaminasen nach MedDRA SOC“ aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte.

| Maralixibat | | Placebo | | Maralixibat vs. Placebo | | | |
|--|------------------------------|---------|------------------------------|-------------------------|----------------------|-----------------------|--------|
| N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95% KI] | RR [95% KI] | RD [95% KI] | p(CMH) |
| SOC Untersuchungen | | | | | | | |
| 33 | 4 (12,1) | 31 | 3 (9,7) | 1,29 [0,26; 6,28] | 1,25 [0,30; 5,15] | 0,02 [-0,13; 0,18] | 0,7561 |
| Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der Safety-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 22.1 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Quelle: MRX-502 Studienreport [31], Table 14.3.3.4.3 | | | | | | | |
| CTCAE = Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (Common Terminology Criteria for Adverse Events); KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio; p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; SOC = MedDRA System Organ Class | | | | | | | |

Tabelle 4-77: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: Ereignisse im Zusammenhang mit erhöhten Transaminasen nach MedDRA PT“ aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte.

| Maralixibat | | Placebo | | Maralixibat vs. Placebo | | | |
|--|------------------------------|---------|------------------------------|-------------------------|-----------------------|------------------------|--------|
| N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95% KI] | RR [95% KI] | RD [95% KI] | p(CMH) |
| PT Alaninaminotransferase erhöht | | | | | | | |
| 33 | 4 (12,1) | 31 | 3 (9,7) | 1,29 [0,26; 6,28] | 1,25 [0,30; 5,15] | 0,02 [-0,13; 0,18] | 0,7561 |
| PT Aspartataminotransferase erhöht | | | | | | | |
| 33 | 1 (3,0) | 31 | 1 (3,2) | 0,94 [0,06; 15,67] | 0,94 [0,06; 14,38] | -0,00 [-0,09; 0,08] | 0,9644 |
| PT Transaminasen erhöht | | | | | | | |
| 33 | 0 (0,0) | 31 | 0 (0,0) | 0,94 [0,02; 48,83] | 0,94 [0,02; 46,04] | -0,00 [-0,00; 0,00] | n.b. |
| Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der Safety-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 22.1 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Quelle: MRX-502 Studienreport [31], Table 14.3.3.4.3 | | | | | | | |
| CTCAE = Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (Common Terminology Criteria for Adverse Events); KI = Konfidenzintervall; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests; PT = MedDRA Preferred Term; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz | | | | | | | |

Tabelle 4-78: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: Ereignisse im Zusammenhang mit erhöhten Bilirubin nach MedDRA SOC“ aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte.

| Maralixibat | | Placebo | | Maralixibat vs. Placebo | | | |
|--|------------------------------|---------|------------------------------|-------------------------|----------------------|------------------------|--------|
| N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95% KI] | RR [95% KI] | RD [95% KI] | p(CMH) |
| SOC Leber- und Gallenerkrankungen | | | | | | | |
| 33 | 0 (0,0) | 31 | 3 (9,7) | 0,12 [0,01; 2,45] | 0,13 [0,01; 2,50] | -0,10 [-0,20; 0,01] | 0,0694 |
| SOC Untersuchungen | | | | | | | |
| 33 | 5 (15,2) | 31 | 4 (12,9) | 1,21 [0,29; 4,97] | 1,17 [0,35; 3,98] | 0,02 [-0,15; 0,19] | 0,7975 |
| Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der Safety-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 22.1 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Quelle: MRX-502 Studienreport [31], Table 14.3.3.4.4 | | | | | | | |
| CTCAE = Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (Common Terminology Criteria for Adverse Events); KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio; p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; SOC = MedDRA System Organ Class | | | | | | | |

Tabelle 4-79: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: Ereignisse im Zusammenhang mit erhöhten Bilirubin nach MedDRA PT“ aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte.

| Maralixibat | | Placebo | | Maralixibat vs. Placebo | | | |
|--|------------------------------|---------|------------------------------|-------------------------|----------------------|------------------------|--------|
| N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95% KI] | RR [95% KI] | RD [95% KI] | p(CMH) |
| PT Bilirubin im Blut erhöht | | | | | | | |
| 33 | 5 (15,2) | 31 | 4 (12,9) | 1,21 [0,29; 4,97] | 1,17 [0,35; 3,98] | 0,02 [-0,15; 0,19] | 0,7975 |
| PT Hyperbilirubinaemie | | | | | | | |
| 33 | 0 (0,0) | 31 | 3 (9,7) | 0,12 [0,01; 2,45] | 0,13 [0,01; 2,50] | -0,10 [-0,20; 0,01] | 0,0694 |
| Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der Safety-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 22.1 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Quelle: MRX-502 Studienreport [31], Table 14.3.3.4.4 | | | | | | | |
| CTCAE = Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (Common Terminology Criteria for Adverse Events); KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio; p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests; PT = MedDRA Preferred Term; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz | | | | | | | |

Tabelle 4-80: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse“ aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population.

| Maralixibat | | Placebo | | Maralixibat vs. Placebo | | | |
|--|------------------------------|---------|------------------------------|-------------------------|-----------------------|------------------------|--------|
| N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95% KI] | RR [95% KI] | RD [95% KI] | p(CMH) |
| SUESI Diarrhoe | | | | | | | |
| 33 | 0 (0,0) | 31 | 0 (0,0) | 0,94 [0,02; 48,83] | 0,94 [0,02; 46,04] | -0,00 [-0,00; 0,00] | n.b. |
| SUESI im Zusammenhang mit Mängeln der fettlöslichen Vitamine | | | | | | | |
| 33 | 0 (0,0) | 31 | 1 (3,2) | 0,30 [0,01; 7,73] | 0,31 [0,01; 7,42] | -0,03 [-0,09; 0,03] | 0,3022 |
| SUESI im Zusammenhang mit erhöhten Transaminasen | | | | | | | |
| 33 | 0 (0,0) | 31 | 0 (0,0) | 0,94 [0,02; 48,83] | 0,94 [0,02; 46,04] | -0,00 [-0,00; 0,00] | n.b. |
| SUESI im Zusammenhang mit erhöhtem Bilirubin | | | | | | | |
| 33 | 1 (3,0) | 31 | 0 (0,0) | 2,91 [0,11; 74,09] | 2,82 [0,12; 66,82] | 0,03 [-0,03; 0,09] | 0,3324 |
| Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der Safety-Population. Quelle: Eigene Berechnungen. | | | | | | | |
| CTCAE = Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (Common Terminology Criteria for Adverse Events); KI = Konfidenzintervall; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; UE = unerwünschte Ereignisse | | | | | | | |

In der Sicherheitspopulation der klinischen Studie MRX-502 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Insgesamt traten zwei SUESI

auf, ein Ereignis in der Maralixibat-Gruppe (erhöhtes Bilirubin), ein Ereignis in der Placebo-Gruppe (Mängel der fettlöslichen Vitamine).

Tabelle 4-81: Ergebnisse für „Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse“ aus Studie MRX-502 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population.

| Maralixibat | | Placebo | | Maralixibat vs. Placebo | | | |
|--|------------------------------|---------|------------------------------|-------------------------|-----------------------|------------------------|--------|
| N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95% KI] | RR [95% KI] | RD [95% KI] | p(CMH) |
| Schwere UESI Diarrhoe | | | | | | | |
| 33 | 0 (0,0) | 31 | 0 (0,0) | 0,94 [0,02; 48,83] | 0,94 [0,02; 46,04] | -0,00 [-0,00; 0,00] | n.b. |
| Schwere UESI im Zusammenhang mit Mängeln der fettlöslichen Vitamine | | | | | | | |
| 33 | 0 (0,0) | 31 | 0 (0,0) | 0,94 [0,02; 48,83] | 0,94 [0,02; 46,04] | -0,00 [-0,00; 0,00] | n.b. |
| Schwere UESI im Zusammenhang mit erhöhten Transaminasen | | | | | | | |
| 33 | 0 (0,0) | 31 | 0 (0,0) | 0,94 [0,02; 48,83] | 0,94 [0,02; 46,04] | -0,00 [-0,00; 0,00] | n.b. |
| Schwere UESI im Zusammenhang mit erhöhtem Bilirubin | | | | | | | |
| 33 | 0 (0,0) | 31 | 0 (0,0) | 0,94 [0,02; 48,83] | 0,94 [0,02; 46,04] | -0,00 [-0,00; 0,00] | n.b. |
| Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der PFIC-Hauptkohorte der Safety-Population. Quelle: Eigene Berechnungen. | | | | | | | |
| CTCAE = Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (Common Terminology Criteria for Adverse Events); KI = Konfidenzintervall; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; UE = unerwünschte Ereignisse | | | | | | | |

Schwere UESI traten in der klinischen Studie MRX-502 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 MRX-502 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 -82 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 4-83 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 4-83: 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).

31. Mirum Pharmaceuticals International B.V. Studienbericht (CSR) zu MRX-502: Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Maralixibat in the Treatment of Subjects with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC)–MARCH-PFIC. 2023.

32. Clinical trials. MRX-502: Randomized Double-blind Placebo-controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Maralixibat in the Treatment of Subjects With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC) - MARCH-PFIC [online]. 2019. [Aufgerufen am 17.06.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03905330>.

33. EU Clinical Trials Register. MRX-502: Randomized Double-blind Placebo-controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Maralixibat in the Treatment of Subjects

with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC) - MARCH-PFIC [online]. 2019. [Aufgerufen am 17.06.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001211-22.

34. WHO ICTRP. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Maralixibat in Subjects With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (MARCH-PFIC) [online]. 2019. [Aufgerufen am 17.06.2024]. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03905330>.

35. PharmNet.Bund. MRX-502: Randomized Double-blind Placebo-controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Maralixibat in the Treatment of Subjects with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC) - MARCH-PFIC [online]. 2019. [Aufgerufen am 17.06.2024]. URL: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/Gate?language=GERM&accessid=pharmnetclinicaltrials_off.

36. Miethke AG, Moukarzel A, Porta G, Covarrubias Esquer J, Czubkowski P, Ordonez F, et al. Maralixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis (MARCH-PFIC): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. 2024 July;9(7):620-31.

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 4-84: 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 4-85: 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 4-86: 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 4-87: 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 4-88: 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 4-89: 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 4-90: 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 4-91: 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 4-92: 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*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers:*

Tabelle 4-93: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer ggf. Datenschnitt | Therapiearme |
|---------|----------------------------|-------------------|--|--|--|
| MRX-801 | ja | ja | laufend | Screening Periode: bis zu 4 Wochen Behandlung: 13 Wochen inklusive Dosiseskulation und stabiler Dosis mit anschließender Langzeit-Beobachtung Aktueller Datenschnitt (Interimanalyse): 23. Juni 2022 | Offene, einarmige Phase 2 Studie Gesamt: n = 8, davon PFIC Patienten: n = 4 |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 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 4-4 bilden den Stand zum 17.06.2024 ab.

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

Tabelle 4-94: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|---------------------------|---|
| MRX-800 | A10 (laufende Studie) |
| MRX-502 | A9 (Bereits im Abschnitt „RCT“ berücksichtigt) |
| MRX-503 | A10 (laufende Studie) |
| LUM001-501 | A7 (Open-Label-Studie) bzw. A5 (Keine Dosierung nach Fachinformation) |
| LUM001-601 | A10 (Studie zurückgezogen) |
| SHP625-306 | A10 (Studie zurückgezogen) |

- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche:*

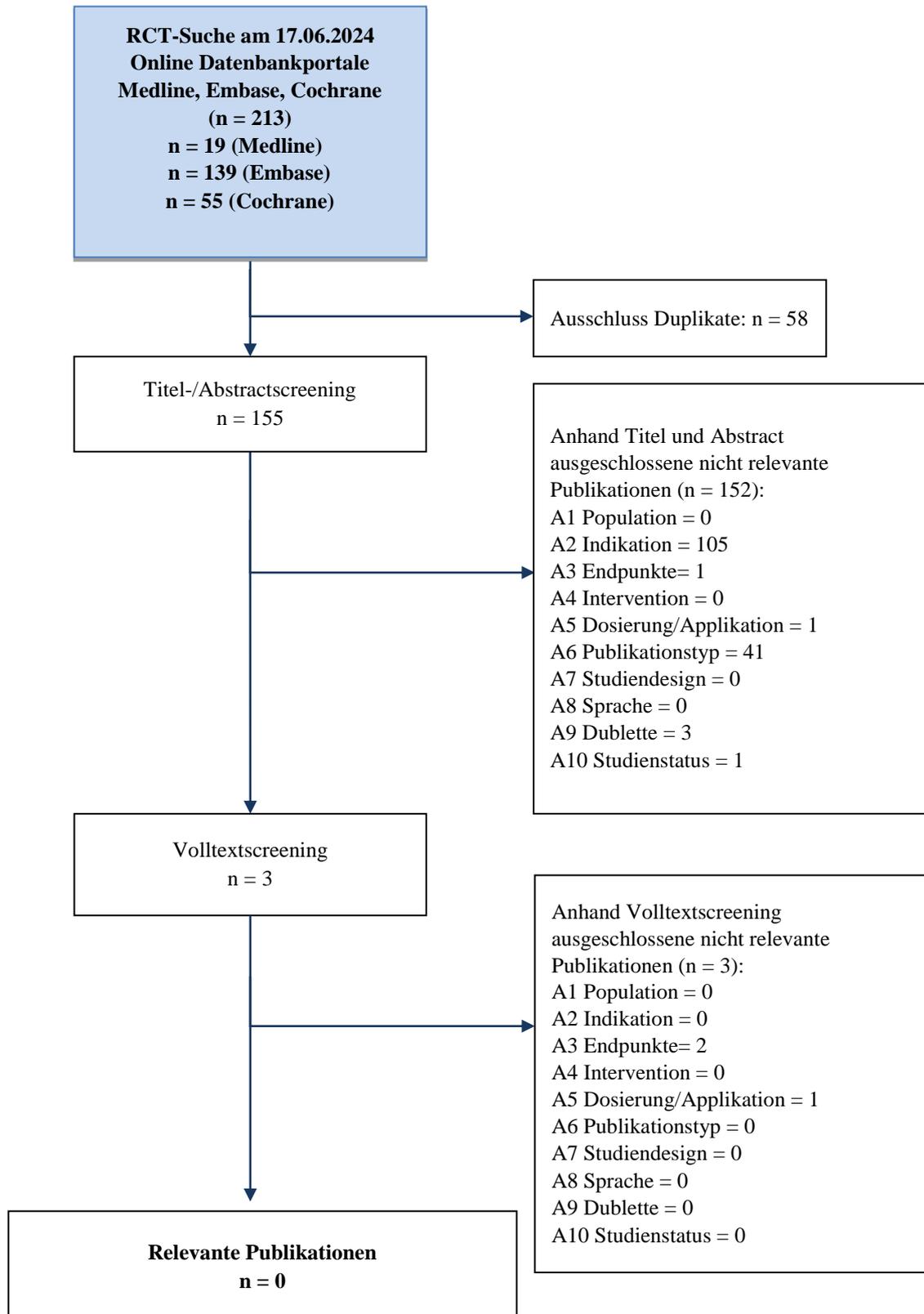


Abbildung 4-18: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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: 17.06.2024). Die einzelnen Rechenschritte sind in Anhang 4-A beschrieben.

- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken:*

Tabelle 4-95: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen 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) |
|---|--|---|---|--|
| MRX-801 | Clinicaltrials.gov: NCT04729751 [37] EU Clinical Trials Register: 2020-004628-40 [38] WHO ICTRP: NCT04729751 [39], 2020-004628-40 [40] | ja | nein | laufend |
| 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 4-6 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.

Die Angaben in Tabelle 4-6 bilden den Stand zum 17.06.2024 ab.

- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite:*

Tabelle 4-96: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Relevante Quellen ^a | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein) |
|--------|--------------------------------|---|---|---|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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 weiteren Untersuchungen identifiziert (Stand 17.06.2024).

- **Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten**

Tabelle 4-97: Studienpool – weitere Untersuchungen 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 | | | | | | |
| einarmig | | | | | | |
| MRX-801 | ja | ja | nein | ja [41] | ja [37],[38],[39],[40] | nein |
| 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. | | | | | | |

4.3.2.3.2 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 4-98: 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 |
|---------------|--|---|---|--|--|--|
| MRX-801 | Offene, einarmige Phase 2 Studie | Patienten < 12 Monaten mit progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase (PFIC) | Gesamt: n = 8, davon PFIC Patienten: n = 4 | Screening Periode: bis zu 4 Wochen Behandlung: 13 Wochen inklusive Dosisescalation und stabiler Dosis mit anschließender Langzeit-Beobachtung Aktueller Datenschnitt (Interimanalyse): 23. Juni 2022 | USA, Großbritannien, Frankreich, Belgien, Polen 09/2021 – laufend | Primärer Endpunkt Sicherheit (UE) und Verträglichkeit. Sekundäre Endpunkte • Nüchtern-sBA-Level zu Woche 13 • Veränderung der Leberwerte ALT, AST und Bilirubin • Veränderung der fettlöslichen Vitamine • Pharmakokinetik Explorative Endpunkte • Pruritus gemessen mittels ItchRO • Pruritus gemessen mittels klinischer Kratzskala • Wachstum (Größe, Gewicht, Körpermaße) • Nutzung des Gesundheitssystems (z. B. Hospitalisierungen) • Belastung der betreuenden Personen über Fehltag bei der Arbeit |

Tabelle 4-99: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen

| Studie | MRXt ^a | Placebo ^b / Standard of Care ^c | <i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i> |
|---|--|---|---|
| MRX-801 | <u>Dosiseskalation:</u> Woche 1: MRX-Chlorid, 300 µg/kg/Tag BID Woche 2: MRX-Chlorid, 300 µg/kg/Tag BID Woche 3: MRX-Chlorid, 600 µg/kg/Tag BID <u>Stabile Dosis:</u> Woche 4 bis 13: MRX- Chlorid, 600 µg/kg/Tag BID | | <i>Einnahme der Studienmedikation:</i> 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. |
| ADE = Nachmittagsdosiseskalation (<i>afternoon dose escalation</i>); BID = zweimal täglich; MRX = Maralixibat-Chlorid Quellen: MRX-801 Studienbericht [41] | | | |

Tabelle 4-100: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Unterlagen

| Patienten mit PFIC (N=4) | |
|--|---------------|
| Studie MRX-801 | |
| Alter in Monaten | |
| Mittelwert | 7,8 |
| SD (SE) | 3,59 (1,80) |
| Median | 8,5 |
| Minimum, Maximum | 3; 11 |
| Geschlecht, n (%) ^a | |
| Männlich | 2 (50,0) |
| Weiblich | 2 (50,0) |
| Ethnische Herkunft, n (%) ^a | |
| Kaukasier | 3 (75,0) |
| Nicht berichtet | 1 (25,0) |
| Gewicht z-score | |
| Mittelwert | -1,11 |
| SD (SE) | 0,595 (0,298) |
| Median | -1,16 |
| Minimum, Maximum | -1,8, -0,4 |
| Größe z-score | |
| Mittelwert | -1,46 |
| SD (SE) | 1,286 (0,643) |
| Median | -1,29 |
| Minimum, Maximum | -2,9, -0,4 |
| PFIC Genotyp, n (%) ^a | |
| <i>ABCB11</i> | 2 (50,0) |
| <i>ATP8B1</i> | 1 (25,0) |
| <i>TJP2</i> | 1 (25,0) |

PFIC = Progressive familiäre intrahepatische Cholestase; SD = Standardabweichung.

^a Anteile sind 100*n/N und basieren auf der Sicherheitspopulation

Quelle: CSR MRX-801 PFIC Table 14.1.2.

Tabelle 4-101: Charakterisierung der Studienpopulationen: Erkrankungsvorgeschichte und Krankheitscharakteristika zu Baseline – weitere Unterlagen

| Studie MRX-801 | Patienten mit PFIC (N=4) |
|---------------------------------------|--------------------------|
| ALT, U/L | |
| Mittelwert | 89,00 |
| SD (SE) | 48,683 (24,341) |
| Median | 78,00 |
| Minimum, Maximum | 43,0; 157,0 |
| AST, U/L | |
| Mittelwert | 125,75 |
| SD (SE) | 61,505 (30,753) |
| Median | 126,00 |
| Minimum, Maximum | 71,0; 180,0 |
| Direktes Bilirubin, $\mu\text{mol/L}$ | |
| Mittelwert | 34,86 |
| SD (SE) | 26,166 (13,083) |
| Median | 32,97 |
| Minimum, Maximum | 8,7; 64,8 |
| Totales Bilirubin, $\mu\text{mol/L}$ | |
| Mittelwert | 45,94 |
| SD (SE) | 31,600 (15,800) |
| Median | 45,79 |
| Minimum, Maximum | 12,9; 79,3 |
| Totales sBA, $\mu\text{mol/L}$ | |
| Mittelwert | 211,72 |
| SD (SE) | 117,133 (58,567) |
| Median | 220,34 |
| Minimum, Maximum | 60,9; 345,3 |

PFIC = Progressive familiäre intrahepatische Cholestase; sBA = Serum Gallensäure; SD = Standardabweichung.

Quelle: CSR MRX-801 PFIC Tabelle 14.1.2.

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 MRX-801 hinsichtlich des Designs, patientenrelevanter Endpunkte und der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext zusammenfassend beschrieben.

MRX-801

Die klinische Studie MRX-801 ist eine offene, einarmige klinische Studie in Patienten mit PFIC im Alter von unter 12 Monaten zu Baseline mit einer Behandlungszeit von 13 Wochen.

Fragestellung

Das primäre Studienziel war die Untersuchung des Behandlungseffekts auf den Schweregrad von Pruritus von Maralixibat. Zudem wurden die Effekte auf die Leber Biochemie und die Sicherheit von Maralixibat untersucht.

Population

Es wurden männliche und weibliche Patienten im Alter unter 12 Monaten zu Baseline mit einer PFIC-Diagnose eingeschlossen, bei denen mit einem genetischen Test mindestens eine erkrankungsverursachende Mutation für PFIC nachgewiesen wurde.

Intervention und Vergleichstherapie

Die in der Studie und im Dossier beschriebenen Dosierungen beziehen sich auf Maralixibat-Chlorid (MRX).

In den ersten drei Wochen wurde die Studienmedikation mittels Dosisescalation verabreicht.

- Dosis Level 1: 300 µg/kg Maralixibat oder Placebo BID für eine Woche
- Dosis Level 2: 300 µg/kg Maralixibat oder Placebo BID für eine Woche
- Dosis Level 3: 600 µg/kg Maralixibat oder Placebo BID für die übrige Behandlungsdauer

Patienten im Alter von <1 Monat erhielten eine Dosis von 75 µg/kg QD für den Behandlungszeitraum, solange sie unter einem Monat alt waren.

Begleitende Therapien

Die Patienten sollten kein Medikament und keine Behandlung vor der Unterzeichnung der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie absetzen.

Folgende Therapien waren zu Baseline und während der Studie nicht erlaubt:

- Medikamente, die Propylen Glykol enthalten (Für Patienten im Alter unter 1 Monat)
- Medikamente, die durch das Alkohol Dehydrogenase Enzym verstoffwechselt werden (Für Patienten im Alter unter 1 Monat)
- Andere Prüfmedikamente, -Biologika, -Medizinprodukte (jederzeit innerhalb von 5 Halbwertszeiten)
- Andere IBATi/ASBTi (jederzeit vor der Studie, IBATi = ilealer Gallensäure-Transporter-Inhibitor; ASBTi = apikaler Natrium-abhängiger Gallensäure-Transporter-Inhibitor)

Endpunkte

Die Endpunkte zur Wirksamkeit umfassten die klinische Kratzskala und das sBA. Ausführlichere Angaben zu den Studienendpunkten sind in Anhang 4-E dargestellt.

Folgende patientenrelevante Endpunkte wurden in der klinischen Studie MRX-801 erhoben und werden im Dossier dargestellt:

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität:

- Pruritus (ITT-Analyseset)
 - Klinische Kratzskala (CSS) – ITT-Population
 - Leberfunktion – sBA

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Keine Daten erhoben.

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

Der Datenschnitt für die Analyse war der 23. Juni 2022. Für diesen Datenschnitt werden die Analysen für alle Endpunkte im vorliegenden Dossier dargestellt. Der Interim- CSR vom 22. Dezember 2022 [41] basiert auf dem Datenbankschluss vom 23. Juni 2022.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der klinischen Studie MRX-801 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 PFIC-Patienten ab einem Alter von < 12 Monaten mit progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase, die im deutschen Praxisalltag gemäß Fachinformation mit MRX behandelt wird, entspricht. Die Intervention erfolgte gemäß Fachinformation mit einer Dosis Eskalation und einer maximalen stabilen Dosis von 600 µg/kg/Tag BID.[5]

Die Hintergrund- bzw. begleitenden Therapien, welche die Patienten in der Studie erhielten, entsprechen dem Versorgungsstandard in Deutschland.

Die Studie wurde in insgesamt 15 Studienzentren in den USA, Großbritannien, Frankreich, Belgien und Polen durchgeführt. Die wesentlichen demographischen Kriterien des deutschen Versorgungskontextes wurden erfüllt.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist damit gegeben.

4.3.2.3.2 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 4-102: 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 | | | |
| MRX-502 | n.a. | n.a. | nein | nein | ja | ja | hoch |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie MRX-801 ist eine offene, einarmige klinische Studie. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird wegen der fehlenden Kontrollgruppe als hoch eingestuft.

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 4-103: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

| Studie | Mortalität | Morbidität: Pruritus | Gesundheits- bezogene Lebensqualität | Unerwünschte Ereignisse |
|---------|------------|-------------------------|--|----------------------------|
| MRX-801 | ja | ja | ja | ja |

4.3.2.3.3.1 Endpunkt Mortalität – 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 4-104: Operationalisierung von Endpunkt Mortalität – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|---------|---|
| MRX-801 | 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. |

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.

Tabelle 4-105: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Mortalität – weitere Untersuchungen

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| MRX-801 | hoch | nein | ja | ja | ja | hoch |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie MRX-801 ist eine offene, einarmige klinische Studie. Auf Studienebene liegt ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ebenfalls als hoch eingestuft.

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.

In der Studie MRX-801 tragen keine Todesfälle auf.

4.3.2.3.3.2 Endpunkt Morbidität Pruritus anhand klinischer Kratzskala – 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 4-106: Operationalisierung von Endpunkt Morbidität - Pruritus anhand klinischer Kratzskala – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|---------|--|
| MRX-801 | Der Endpunkt Pruritus wurde mittels klinischer Kratzskala erhoben. Dargestellt wird für jeden Erhebungszeitpunkt die deskriptive Statistik mit Mittelwert, Standardabweichung, Standard Fehler, Median, Minimum und Maximum. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. |

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.

Tabelle 4-107: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Pruritus anhand klinischer Kratzskala – weitere Untersuchungen

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| MRX-801 | hoch | nein | ja | ja | ja | hoch |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie MRX-801 ist eine offene, einarmige klinische Studie. Auf Studienebene liegt ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ebenfalls als hoch eingestuft.

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.

In der Studie MRX-801 wurde der Pruritus zu Baseline, Woche 6 und Woche 13 erhoben.

Tabelle 4-108: Ergebnisse für "Morbidität: Pruritus - Veränderung des Scores der klinischen Kratzskala (CSS) gegenüber Baseline", deskriptive Statistik, aus Studie MRX-801 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

| Studie MRX-801 | Patienten mit PFIC (N=4) | |
|------------------|--------------------------|-------------------------------|
| | Beobachteter Wert | Änderung von Baseline (Tag 1) |
| Baseline | | |
| Mittelwert | 2,0 | |
| SD (SE) | 0,82 (0,41) | |
| Median | 2,0 | |
| Minimum, Maximum | 1; 3 | |
| Woche 6 | | |
| Mittelwert | 1,8 | -0,3 |
| SD (SE) | 1,26 (0,63) | 0,50 (0,25) |
| Median | 2,0 | 0,0 |
| Minimum, Maximum | 0; 3 | -1; 0 |
| Woche 13 | | |
| Mittelwert | 2,3 | 0,3 |
| SD (SE) | 1,71 (0,85) | 0,96 (0,48) |
| Median | 2,5 | 0,5 |
| Minimum, Maximum | 0; 4 | -1; 1 |

PFIC = Progressive familiäre intrahepatische Cholestase; SD = Standardabweichung.

Für den Score der klinischen Kratzskala wurde der Wert zu Baseline berechnet als Mittelwert von 2 nicht-fehlenden Messungen vor der ersten Dosis von Maralixibat oder als letzte Messung vor der ersten Dosis, wenn nur ein Wert vorlag.

Quelle: CSR MRX-801 [41], Tabelle 14.2.

Ergänzend wird der sBA als Endpunkt beschrieben. Hier zeigten sich folgende Ergebnisse.

Tabelle 4-109: Ergebnisse für "Morbidität: Leberfunktion – Veränderung der sBA ($\mu\text{mol/l}$) gegenüber Baseline", deskriptive Statistik, aus Studie MRX-801 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

| Studie MRX-801 | Patienten mit PFIC (N=4) | |
|----------------|--------------------------|-------------------------------|
| | Beobachteter Wert | Änderung von Baseline (Tag 1) |

| | | |
|------------------|------------------|-------------------|
| Baseline | | |
| N | 4 | |
| Mittelwert | 211,72 | |
| SD (SE) | 117,133 (58,567) | |
| Median | 220,34 | |
| Minimum, Maximum | 60,9; 345,3 | |
| Woche 3 | | |
| N | 3 | 3 |
| Mittelwert | 96,03 | -107,97 |
| SD (SE) | 110,727 (63,928) | 195,298 (112,756) |
| Median | 54,35 | -6,56 |
| Minimum, Maximum | 12,2; 221,5 | -333,1; 15,8 |
| Woche 10 | | |
| N | 4 | 4 |
| Mittelwert | 126,46 | -85,26 |
| SD (SE) | 85,023 (42,512) | 176,752 (88,376) |
| Median | 153,03 | -35,25 |
| Minimum, Maximum | 5,5; 194,3 | -339,8; 69,3 |
| Woche 13 | | |
| N | 4 | 4 |
| Mittelwert | 139,89 | -71,84 |
| SD (SE) | 89,361 (44,680) | 179,864 (89,932) |
| Median | 167,00 | -18,49 |
| Minimum, Maximum | 13,2; 212,4 | -332,1; 81,7 |

PFIC = Progressive familiäre intrahepatische Cholestase; SD = Standardabweichung.
sBA Werte sind dargestellt in $\mu\text{mol/L}$.

Quelle: CSR MRX-801 [41] Tabelle 14.3.4.4.

Auch in den Patienten im Alter unter 12 Monaten zeigt sich eine Abnahme des Pruritus und des sBA Levels.

4.3.2.3.3 Endpunkt Morbidität Unerwünschte Ereignisse – 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 4-110: Operationalisierung von Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|---------|--|
| MRX-801 | <p>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.</p> <p>Für die Codierung der UE wurde die MedDRA-Version 22.1 genutzt. Die Einteilung in Schweregrade erfolgte gemäß CTCAE Version 4.0.</p> <p>Die UE werden wie folgt dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überblick: Jegliche UE; schwere UE; schwerwiegende UE; UE, die zum Behandlungsabbruch führten; UE, die zum Tode 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) <p>Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation.</p> |

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.

Tabelle 4-111: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| MRX-801 | hoch | nein | ja | ja | ja | hoch |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie MRX-801 ist eine offene, einarmige klinische Studie. Auf Studienebene liegt ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ebenfalls als hoch eingestuft.

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.

In der Studie MRX-801 wurden die Sicherheitsendpunkte im Beobachtungszeitraum der Studie erhoben.

Tabelle 4-112: Ergebnisse für "Unerwünschte Ereignisse", aus Studie MRX-801 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

| Studie MRX-801 | N(%) Patienten ^a mit PFIC (N=4) |
|--|--|
| Mindestens ein UE | 4 (100) |
| Grad \geq 3 UE | 0 |
| Schwerwiegende UE | 1 (25.0) |
| Abbruch der Studienmedikation wegen UE | 0 |
| Fatale UE | 0 |

PFIC = Progressive familiäre intrahepatische Cholestase; UE = unerwünschtes Ereignis.

^a Prozentangaben basieren auf der Sicherheitspopulation.

Quelle: CSR MRX-801 [41] Tabelle 14.3.1.1.

Das häufigste UE war eine Virusinfektion in 2 Patienten.

Es traten keine schweren UE auf. Ein Ereignis wurde als schwerwiegend eingestuft, ein Grad 2 Gastroenteritis Adenovirus, welches als nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation eingestuft wurde.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.4 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.***

Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da insgesamt nur 4 Patienten in die Studie MRX-801 eingeschlossen wurden.

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).

37. Clinical trials. 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 [online]. 2021. [Aufgerufen am 17.06.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04729751>.

38. EU Clinical Trials Register. 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 (RISE) [online]. 2020. [Aufgerufen am 17.06.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004628-40.

39. WHO ICTRP. 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). [online]. 2021. [Aufgerufen am 17.06.2024]. URL: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT04729751>

40. WHO ICTRP. Clinical study to Evaluate the Safety and Tolerability of Maralixibat in the Treatment of Infants with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis and Alagille Syndrome. [online]. 2020. [Aufgerufen am 17.06.2024]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004628-40-BE>.

41. Mirum Pharmaceuticals International B.V. Studienbericht (CSR) zu MRX-801 [Interims DEZ 2022]: 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. 2022.

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 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 16.01.2014 von der Europäischen Union (EU)-Kommission der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) anhand der Orphan Designation EU/3/13/1216 für Maralixibat erteilt [2] und bei Zulassung bestätigt.[3],[4]

Die klinische Studie MRX-502 entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (RCT).

Im Rahmen der Nutzenbewertung von Maralixibat werden die Patienten der PFIC-Hauptkohorte der klinischen Studie MRX-502 herangezogen, die gemäß Fachinformationskonform behandelt wurden. Geeignete statistische Methoden wurden zuvor im SAP festgelegt. Damit kann kein Hinweis auf selektive Berichterstattung gefunden werden.

In der klinischen Studie MRX-502 wurden patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit erhoben. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und für alle patientenrelevanten Endpunkte der Dimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit/Verträglichkeit außer Eindruck des Schweregrads und gesundheitsbezogene Lebensqualität als niedrig eingestuft. Die beiden Ausnahmen wurden als mit hohem Verzerrungspotenzial eingestuft, da das ITT-Prinzip nicht gänzlich erfüllt ist.

Ergänzend wird die einarmige Phase 2 Studie MRX-801 dargestellt, in der Patienten im Alter unter 12 Monaten in den Indikationen Alagille-Syndrom und PFIC untersucht wurden. Aufgrund der volatilen Population konnte in dieser Gruppe keine RCT durchgeführt werden.

Die bibliographische, systematische Literaturrecherche (Stand: 17.06.2024), eine umfassende Recherche in Studienregistern (Stand: 17.06.2024) und die ausführliche Sichtung der Studien des pharmazeutischen Unternehmers (Stand: 17.06.2024) 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“.[1] Der Orphan Drug Status wurde am 16.01.2014 von der Europäischen Union (EU)-Kommission der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) anhand der Orphan Designation EU/3/13/1216 für Maralixibat erteilt [2] und bei Zulassung bestätigt.[3],[4]

Im Folgenden werden Ergebnisse aus der Zulassungsstudie dargestellt und beschrieben.

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Maralixibat im Vergleich zu Placebo wird auf Basis der multizentrischen, randomisierten, kontrollierten, doppel-blinden Phase 3 Studie MRX-502 (Evidenzstufe 1b) für Patienten mit progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase bewertet.

Die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens basiert auf der Betrachtung des Zusatznutzens von Maralixibat gegenüber Placebo hinsichtlich der patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte Gesamtüberleben (Overall Survival, OS), Morbidität (Pruritus, körperliche Entwicklung, Eindruck des Schweregrads) und dem Fragebogen Pediatric Quality of Life Inventory sowie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Ableitung der Aussagesicherheit und des Ausmaßes des Zusatznutzens gemäß der in der AM-NutzenV festgelegten Kategorien.

Tabelle 4-113: Ausmaß des Zusatznutzens von Maralixibat vs. Placebo auf Endpunktebene

| Endpunktkategorie Endpunkt | Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert Ereignisraten (binäre Endpunkte) | Ergebnissicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|---|---|
| Mortalität | | |
| OS | n.a. 0% vs. 0% | Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen |
| Morbidität | | |
| Pruritus - Veränderung des 4-wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline | Woche 15-26 LS-MWD = -1,20 [-1,73; -0,67] p < 0,0001 SMD = -1,13 [-1,66; -0,60] Woche 1-26 LS-MWD = -1,10 [-1,56; -0,64] p < 0,0001 SMD = -1,18 [-1,72; -0,65] | Hinweis / Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich |
| Pruritus - Veränderung des 4-wöchentlichen abendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline | Woche 15-26 LS-MWD = -1,16 [-1,69; -0,63] p < 0,0001 SMD = -1,08 [-1,61; -0,56] Woche 1-26 LS-MWD = -1,04 [-1,51; -0,57] p < 0,0001 SMD = -1,10 [-1,63; -0,58] | |
| ItchRO(Obs)-Ansprechen | RR = 2,47 [1,29; 4,72]; p = 0,0023 63,6% vs. 25,8% | |
| Morgendlicher ItchRO(Obs)-Schweregrad-Score ≤1 für >50% des Zeitraums | Woche 15-26 RR = 2,05 [1,22; 3,44]; p = 0,0037 72,7% vs. 35,5% | |
| Mittlerer morgendlicher ItchRO(Obs)-Schweregrad-Score ≤1 zu Woche 26 | RR = 3,15 [1,34; 7,38]; p = 0,0028 54,5% vs. 16,1% | |
| Anteil der Tage mit einem Wert von ≤1 Punkt im ItchRO(Obs) in der Erhebung am Morgen | RR = 2,01 [1,92; 2,10]; p < 0,0001 64,2% vs. 31,9% | |

| Endpunktkategorie Endpunkt | Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert Ereignisraten (binäre Endpunkte) | Ergebnissicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|---|---|
| Anzahl Tage mit morgendlichem ItchRO(Obs)-Schweregrad-Score ≤ 1 über die letzten 84 Studientage | LS-MWD = 28,49 [13,11; 43,87] p = 0,0005 SMD = 0,92 [0,40; 1,43] | |
| Klinische Kratzskala | Woche 15-26 LS-MWD = -1,13 [-1,65; -0,60] p < 0,0001 SMD = -1,06 [-1,59; -0,54] | |
| Veränderung des morgendlichen EDQ(Obs) Juckreiz-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline | Woche 15-26 LS-MWD = -1,10 [-1,72; -0,47] p = 0,0009 SMD = -0,96 [-1,53; -0,39] | |
| Veränderung des abendlichen EDQ(Obs) Juckreiz-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline | Woche 15-26 LS-MWD = -0,96 [-1,57; -0,34] p = 0,0029 SMD = -0,85 [-1,41; -0,29] | |
| Verbesserung im Schlafstörungsscore (EDQ(Obs)) | Woche 15-26 RR = 1,44 [1,04; 2,01], p = 0,0270 88,9% vs. 61,5% | Hinweis / Zusatznutzen mit Ausmaß gering |
| Körperliche Entwicklung anhand Größe-z-Score - Veränderung gegenüber Baseline | Woche 18-26 LS-MWD = 0,21 [-0,04; 0,45] p = 0,0939 SMD = 0,42 [-0,08; 0,92] | Kein Zusatznutzen belegt |
| Körperliche Entwicklung anhand Gewicht-z-Score - Veränderung gegenüber Baseline | Woche 18-26 LS-MWD = 0,23 [0,01; 0,44] p = 0,0391 SMD = 0,53 [0,02; 1,03] | Kein Zusatznutzen belegt |
| Betreuer-Eindruck des Schweregrads - Veränderung gegenüber Baseline | Woche 18-26 LS-MWD = -1,24 [-1,79; -0,69] p < 0,0001 SMD = -1,16 [-1,71; -0,61] | Hinweis / Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | |
| Pediatric Quality of Life Inventory - Veränderung des Gesamtscores gegenüber Baseline | Woche 18-26 LS-MWD = 3,95 [-5,48; 13,37] p = 0,4049 SMD = 0,22 [-0,30; 0,73] | Kein Zusatznutzen belegt |
| Pediatric Quality of Life Inventory - Veränderung des Scores der multidimensionalen Fatigue-Skala gegenüber Baseline | Woche 18-26 LS-MWD = 9,98 [1,61; 18,34] p = 0,0208 SMD = 0,76 [0,11; 1,41] | Kein Zusatznutzen belegt |
| Sicherheit und Verträglichkeit | | |
| Zeit bis zum ersten UE | RR = 1,03 [0,95; 1,13], p = 0,3022 100,0% vs. 96,8% | ergänzend dargestellt |
| Zeit bis zum ersten SUE | RR = 0,94 [0,20; 4,31], p = 0,9364 9,1% vs. 9,7% | Kein geringerer oder größerer Schaden |

| Endpunktkategorie Endpunkt | Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert Ereignisraten (binäre Endpunkte) | Ergebnissicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|--|
| Zeit bis zum ersten UE, das zum Therapieabbruch führte | RR = 0,94 [0,06; 14,38], p = 0,9644 3,0% vs. 3,2% | Kein geringerer oder größerer Schaden |
| Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) | RR = n.b. 0% vs. 0% | Kein geringerer oder größerer Schaden |
| CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; LS-MWD Kleinste- Quadrat-Mittelwertdifferenz; n.a. nicht anzugeben; n.b. = nicht berechenbar; RR: Relatives Ratio; SMD Standardized Mean Difference; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse | | |

Mortalität

In der klinischen Studie MRX-502 traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

In der für das Anwendungsgebiet relevanten PFIC-Hauptkohorte der klinischen Studie MRX-502 zeigten sich große Vorteile für Patienten mit Maralixibat-Behandlung gegenüber den Patienten in der Kontrollgruppe im Endpunkt **Pruritus**. Im Einzelnen wurden folgende Effekte gezeigt.

In der ITT-Analyse für den primären Zeitraum (Woche 15 bis 26) zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung der Reduktion des 4-wöchentlichen morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores unter Maralixibat-Therapie im Vergleich zu Placebo mit einer LS-Mittelwertdifferenz von -1,20 (95% KI [-1,73; -0,67]). Die standardisierte Mittelwertdifferenz lag bei -1,13 (95% KI [-1,66; -0,60]) und damit deutlich im relevanten Bereich. Bereits ab dem Zeitraum der Woche 1 bis 6 und in jedem folgenden Zeitraum zeigte sich ein sehr konsistenter, statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Maralixibat über Placebo. Die LS-Mittelwertdifferenz der mittleren Änderungen zu Baseline über den gesamten Beobachtungszeitraum bestätigen ebenfalls sehr konsistent den statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für Maralixibat über Placebo mit einer SMD von -1,18 (95% KI [-1,72; -0,65]).

Das bestätigt sich auch in der Reduktion des 4-wöchentlichen abendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores für den primären Zeitraum (Woche 15 bis 26) mit einer SMD von -1,08 (95% KI [-1,61; -0,56]) und damit deutlich im relevanten Bereich. Bereits ab dem Zeitraum der Woche 1 bis 6 und in jedem folgenden Zeitraum zeigte sich ein sehr konsistenter, statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Maralixibat über Placebo. Die LS-Mittelwertdifferenz der mittleren Änderungen zu Baseline über den gesamten Beobachtungszeitraum bestätigen ebenfalls sehr konsistent den statistisch signifikanten und

klinisch relevanten Vorteil für Maralixibat über Placebo mit einer SMD von -1,10 (95% KI [-1,63; -0,58]).

Auch in der Operationalisierung als Reduktion des 4-wöchentlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores basierend auf dem täglichen Maximum des morgendlichen und abendlichen Scores gegenüber Baseline unter Maralixibat-Therapie im Vergleich zu Placebo bestätigen sich die Vorteile.

Die ItchRO(Obs)-Ansprechrate in der PFIC-Hauptkohorte der ITT-Population der klinischen Studie MRX-502 betrug bis Woche 26 63,6 % unter Maralixibat und 25,8% unter Placebo. Das relative Risiko betrug 2,47 (95% KI [1,29; 4,72]) und war statistisch signifikant und klinisch relevant.

Zusätzlich wurde als Ansprechen auf die Studienmedikation anhand eines Scores von ≤ 1 für $>50\%$ des Zeitraums betrachtet. Ab dem Zeitraum Woche 7-10 zeigte sich konsistent ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Maralixibat in jedem betrachteten Zeitintervall mit relativen Risiken im Bereich von 1,88 und 3,09.

Betrachtet man nur den Schweregrad-Score des ItchRO(Obs) ≤ 1 an Woche 26, so liegt der Anteil Ansprecher unter Maralixibat bei 54,5%, unter Placebo bei 16,1%. Das relative Risiko liegt bei 3,15 (95% KI [1,34; 7,38]), ist statistisch signifikant und klinisch relevant und unterstreicht den großen Behandlungseffekt von Maralixibat gegenüber Placebo.

In einer post-hoc durchgeführten Analyse, die in dieser Form im vorherigen Verfahren zu Maralixibat im Anwendungsgebiet Allagile-Syndrom gefordert wurde, wurde der Anteil Tage mit einem Schweregrad-Score von ≤ 1 Punkt im ItchRO(Obs) in der Erhebung am Morgen bewertet. An 64,2% der Tage im Beobachtungszeitraum lag der Score unter Maralixibat bei ≤ 1 Punkt, unter Placebo lag der Anteil bei 31,9%. Das relative Risiko liegt bei 2,01 (95% KI [1,92; 2,10]), ist statistisch signifikant und klinisch relevant und unterstreicht den großen Vorteil von Maralixibat gegenüber Placebo.

In einer weiteren Analyse wurde der Anteil Tage mit einem Schweregrad-Score von ≤ 1 Punkt im ItchRO(Obs) über die letzten 84 Studientage in der Erhebung am Morgen bewertet. Über die 84 letzten Studientage lag der Score im Mittel an 54,8 Tagen unter Maralixibat bei ≤ 1 Punkt, unter Placebo im Mittel an 26,3 Tagen. Die LS-Mittelwertdifferenz lag bei 28,5 (95% KI [13,11; 43,87]), die SMD bei 0,92 (95% KI [0,40; 1,43]) und ist statistisch signifikant sowie klinisch relevant und unterstreicht den großen Vorteil von Maralixibat gegenüber Placebo.

Für die Veränderung des Scores der klinischen Kratzskala (CSS) gegenüber Baseline zeigen sich statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile zu Gunsten von Maralixibat zu jedem Erhebungszeitpunkt ab Woche 6 und auch im Zeitintervall von Woche 18 bis 26. Im Zeitintervall von Woche 18 bis 26 ergab sich eine SMD von -1,06 (95% KI [-1,59; -0,54]) und damit ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Maralixibat über Placebo. Auch über den gesamten Zeitverlauf zeigt sich die LS-Mittelwertdifferenz mittels MMRM von

-0,92 (95% KI [-1,33; -0,51]) und einer SMD von -1,10 (95% KI [-1,62; -0,57]) als statistisch signifikant und klinisch relevant zum Vorteil von Maralixibat im Vergleich zu Placebo.

Im Endpunkt Veränderung des morgendlichen EDQ(Obs) Juckreiz-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline für den primären Zeitraum (Woche 15 bis 26) zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung der Reduktion unter Maralixibat-Therapie im Vergleich zu Placebo mit einer LS-Mittelwertdifferenz von -1,10 (95% KI [-1,72; -0,47]). Die standardisierte Mittelwertdifferenz lag bei -0,96 (95% KI [-1,53; -0,39]) und damit deutlich im relevanten Bereich. Bereits ab dem Zeitraum der Woche 7 bis 10 und in jedem folgenden Zeitraum zeigte sich ein sehr konsistenter, statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Maralixibat über Placebo. Die LS-Mittelwertdifferenz der mittleren Änderungen zu Baseline über den gesamten Beobachtungszeitraum bestätigen ebenfalls sehr konsistent den statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für Maralixibat über Placebo mit einer SMD von -0,98 (95% KI [-1,55; -0,41]).

Entsprechende konsistente Vorteile zeigen sich auch im Endpunkt Veränderung des abendlichen EDQ(Obs) Juckreiz-Schweregrad-Scores gegenüber Baseline für den primären Zeitraum (Woche 15 bis 26) mit einer SMD von -0,85 (95% KI [-1,41; -0,29]). Bereits ab dem Zeitraum der Woche 7 bis 10 und in jedem folgenden Zeitraum zeigte sich ein sehr konsistenter, statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Maralixibat über Placebo.

Als weiteres Symptom sind **Schlafstörungen** omnipräsent. Bezüglich des Schlafstörungsscores (EDQ(Obs)) zeigt sich eine Verbesserung unter Maralixibat für alle Zeiträume ab Woche 7-10 mit statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteilen. Für den Zeitraum von Woche 23 bis 26 lag der Anteil Ansprecher bei 88,9% unter Maralixibat gegenüber 61,5% unter Placebo. Das RR liegt bei 1,44 (95% KI [1,04; 2,01]) und zeigt auch in diesem Score den statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil von Maralixibat im Vergleich zu Placebo.

Einen Schlafstörungsscore (EDQ(Obs)) ≤ 2 zwischen Woche 1 und 26 zeigten 88,9% der Patienten unter Maralixibat und 73,1% unter Placebo. Der Behandlungseffekt in dieser Analyse erreichte keine statistische Signifikanz.

Die Ergebnisse werden unterstützt von den metrischen Analysen für den primären Zeitraum (Woche 15 bis 26) mit einer statistisch signifikanten Veränderung des EDQ(Obs) Schlafstörungs-Scores gegenüber Baseline unter Maralixibat-Therapie im Vergleich zu Placebo mit einer LS-Mittelwertdifferenz von -1,19 (95% KI [-1,78; -0,60]). Die standardisierte Mittelwertdifferenz lag bei -1,09 (95% KI [-1,67; -0,51]) und damit deutlich im relevanten Bereich. Bereits ab dem Zeitraum der Woche 7 bis 10 und in jedem folgenden Zeitraum zeigte sich ein sehr konsistenter, statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Maralixibat über Placebo.

Die **Gallensäure**, gemessen als sBA, spielt als wichtiger Parameter bei der Überwachung des Therapieerfolgs in der Praxis eine große Rolle. In der PFIC-Hauptkohorte der klinischen Studie MRX-502 zeigte sich in der ITT-Analyse für alle betrachteten Zeiträume eine statistisch signifikante Verbesserung der Reduktion des sBA ($\mu\text{mol/l}$) gegenüber Baseline unter

Maralixibat-Therapie im Vergleich zu Placebo mit einer LS-Mittelwertdifferenz von -160,40 (95% KI [-220,84; -99,97]). Die standardisierte Mittelwertdifferenz lag bei -1,33 (95% KI [-1,88; -0,78]). Bereits ab dem Zeitraum der Woche 1 bis 6 und in jedem folgenden Zeitraum zeigte sich ein sehr konsistenter, statistisch signifikanter Vorteil für Maralixibat über Placebo. Die LS-Mittelwertdifferenz der mittleren Änderungen zu Baseline über den gesamten Beobachtungszeitraum bestätigen ebenfalls sehr konsistent den statistisch signifikanten Vorteil für Maralixibat über Placebo mit einer SMD von -1,45 (95% KI [-2,01; -0,89]). So lag der Anteil sBA-Ansprecher unter Maralixibat bei 45,5%, unter Placebo bei 6,4%. Das RR lag bei 7,05 (95% KI [1,75; 28,33]) und war statistisch signifikant. Auch für **Bilirubin**, das eine Leberschädigung anzeigen kann, zeigten sich signifikante Unterschiede: abnorme Gesamtbilirubinwerte zum Baseline-Zeitpunkt normalisierten sich bis Woche 26 bei 40 % (10/25) der Patienten unter Maralixibat gegenüber 0 % (0/18) unter Placebo.

Für den Endpunkt **körperliche Entwicklung** anhand Größe-z-Score zeigte sich kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Zeitraum von Woche 18 bis 26 zeigte sich eine LS-Mittelwertdifferenz von 0,21 (95% KI [-0,04; 0,45]). Die SMD lag bei 0,42 (95% KI [-0,08; 0,92]). Auch in der Veränderung über den gesamten Beobachtungszeitraum zeigten sich keine relevanten Unterschiede mit einer SMD von 0,42 (95% KI [-0,08; 0,92]).

Für den Endpunkt körperliche Entwicklung anhand Gewicht-z-Score zeigte sich kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Zeitraum von Woche 18 bis 26 zeigte sich eine LS-Mittelwertdifferenz von 0,23 (95% KI [0,01; 0,44]). Die SMD lag bei 0,53 (95% KI [0,02; 1,03]). Auch in der Veränderung über den gesamten Beobachtungszeitraum zeigten sich keine relevanten Unterschiede mit einer SMD von 0,42 (95% KI [-0,08; 0,92]).

Für die Bewertung des Patienten-**Eindrucks des Schweregrads** lagen in der PFIC-Hauptkohorte für 4 Patienten der Maralixibat-Gruppe und 5 Patienten der Placebo-Gruppe Daten zum PIS vor. Wegen der kleinen Stichprobengröße war das MMRM nicht schätzbar, da die im statistischen Analyseplan definierten Modelle nicht konvergierten.

Für den Betreuer-Eindruck des Schweregrads zeigte sich in der ITT-Analyse für den Zeitraum (Woche 18 bis 26) eine statistisch signifikante Veränderung gegenüber Baseline unter Maralixibat-Therapie im Vergleich zu Placebo mit einer LS-Mittelwertdifferenz von -1,24 (95% KI [-1,79; -0,69]). Die standardisierte Mittelwertdifferenz lag bei -1,16 (95% KI [-1,71; -0,61]) und damit deutlich im relevanten Bereich. Bereits ab dem Zeitraum der Woche 1 bis 6 und in fast jedem folgenden Zeitraum zeigte sich ein sehr konsistenter, statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Maralixibat über Placebo. Die LS-Mittelwertdifferenz der mittleren Änderungen zu Baseline über den gesamten Beobachtungszeitraum bestätigen ebenfalls sehr konsistent den statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für Maralixibat über Placebo mit einer SMD von -1,20 (95% KI [-1,75; -0,65]).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene **Lebensqualität** wurde anhand des Fragebogens Pediatric Quality of Life Inventory erhoben. In der PFIC-Hauptkohorte der klinischen Studie MRX-502 zeigten sich

in der ITT-Analyse für den Zeitraum (Woche 18 bis 26) keine statistisch signifikanten Unterschiede im Gesamtscore des Pediatric Quality of Life Inventory gegenüber Baseline unter Maralixibat-Therapie im Vergleich zu Placebo mit einer LS-Mittelwertdifferenz von 3,95 (95% KI [-5,48; 13,37]). Auch in den Analysen pro Zeitpunkt zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die LS-Mittelwertdifferenz der mittleren Änderungen zu Baseline über den gesamten Beobachtungszeitraum zeigen ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Veränderung des Scores der multidimensionalen Fatigue-Skala gegenüber Baseline lagen nur Daten für 21 von 33 (64%) bzw. 18 von 31 (58%) Patienten vor. Daher ist dieser Score nicht bewertungsrelevant, da Daten für weniger als 70% der Patienten in die Analyse eingeschlossen werden konnten.

Verträglichkeit/Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt "**Unerwünschte Ereignisse**" operationalisiert das Sicherheitsprofil von Maralixibat im Vergleich zu Placebo. Im Endpunkt Unerwünschte Ereignisse zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Maralixibat und Placebo in jeglichen UE, den schwerwiegenden UE und den schweren UE. Therapieabbrüche wegen UE und UE, die zum Tode führten, traten in beiden Behandlungsgruppen während der Studie nicht auf.

In den System Organklassen zeigte sich ein signifikanter Nachteil für Maralixibat für das SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts mit einem RR von 1,96 (95% KI [1,21; 3,17]). Für die übrigen SOCs zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Maralixibat und Placebo. In den Preferred Terms zeigte sich analog zu den SOC ein signifikanter Nachteil für Maralixibat für das PT Diarrhoe mit einem RR von 3,57 (95% KI [1,52; 8,39]). Für die übrigen PTs zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Maralixibat und Placebo.

Es traten keine schwerwiegenden und keine schweren unerwünschten Ereignisse nach MedDRA SOC oder PT mit einer Häufigkeit von über 5% in mindestens eine Gruppe auf.

Auch traten keine Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse auf.

In den UE von speziellem Interesse (UESI) zeigte sich analog zu den SOCs und PTs ein signifikanter Nachteil für Maralixibat für das PT Diarrhoe mit einem RR von 3,76 (95% KI [1,61; 8,78]). Für die übrigen UESI zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Maralixibat und Placebo. In den schwerwiegenden UESI (SUESI) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Insgesamt traten zwei SUESI auf, ein Ereignis in der Maralixibat-Gruppe (erhöhtes Bilirubin), ein Ereignis in der Placebo-Gruppe (Mängel der fettlöslichen Vitamine). Schwere UESI traten in der klinischen Studie MRX-502 nicht auf.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für den Endpunkt **Gesamtüberleben** wurden in der RCT MRX-502 keine Todesfälle berichtet.

Beim Endpunkt **Morbidität** zeigen sich in der RCT MRX-502 statistisch signifikante und deutlich klinisch relevante Vorteile von Maralixibat gegenüber Placebo. Hervorzuheben ist hierbei insbesondere der Behandlungseffekt auf den Pruritus, der in verschiedenen Operationalisierungen die Hauptanalyse bestätigt. Auch die Schlafstörungen können statistisch signifikant und klinisch relevant verringert werden. Der Betreuer-Eindruck des Schweregrads, insbesondere in der sehr vulnerablen Population der Kinder, zeigt statistisch signifikante und deutlich klinisch relevante Vorteile von Maralixibat gegenüber Placebo.

In der klinischen Studie MRX-502 zeigten sich keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Maralixibat gegenüber Placebo in den Endpunkten zur **Lebensqualität**. Auch im **Sicherheitsprofil** zeigen sich in den Hauptkategorien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Maralixibat und Placebo. Es traten ähnlich wenige Ereignisse auf, die als schwer oder schwerwiegend eingestuft wurden. Das gute Sicherheitsprofil zeigt sich auch dadurch, dass trotz erhöhter Raten an gastrointestinalen Ereignissen kein Patient die Studienmedikation wegen UE vorzeitig abgebrochen hat.

Unter Beachtung der Schwere der Erkrankung sowie der mangelnden Therapieoptionen verbunden mit dem dringenden Therapiebedarf und den Behandlungszielen für Patienten mit PFIC und mit den dargestellten deutlichen Vorteilen von Maralixibat in der Morbidität bei stabiler Lebensqualität im Vergleich zu Placebo wird die Feststellung eines Zusatznutzens von Maralixibat durch die Bewertung der Verträglichkeit nicht infrage gestellt und nicht eingeschränkt.

Für Patienten im Alter bis 12 Monate liegt Evidenz der offenen, einarmigen klinischen Studie MRX-801 vor. Die Ergebnisse zur klinischen Kratzskala und zum sBA geben Anhaltspunkte, dass die Wirksamkeit der älteren Kinder auf diese Altersgruppe übertragen werden können. Auch das Sicherheitsprofil war vergleichbar.

In der Gesamtschau ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen für Maralixibat zur Behandlung von Patienten mit progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase ab einem Alter von 3 Monaten auf Basis der RCT MRX-502 im Vergleich zu Placebo.

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 4-114: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen | Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|--------------------------|
| Behandlung von progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase (PFIC) ab dem Alter von 3 Monaten | beträchtlich |

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.

Trifft nicht zu.

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 Abschnitt 4.3.1.3 (RCT MRX-502) 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.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

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.

- 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 05.07.2024]. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=celex:32000R0141>.
2. European Medicines Agency (EMA). EMA/COMP/697127/2013: Public summary of opinion on orphan designation for the treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis [online]. 2014. [Aufgerufen am 26.06.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu3131216-public-summary-opinion-orphan-designation-4r5r-1-4-4-33-dibutyl-7-dimethylamino-2345-tetrahydro-4-hydroxy-11-dioxido-1-benzothiepin-5-ylphenoxymethylphenylmethyl-4-aza-1-azoniabi_en.pdf.
3. European Medicines Agency (EMA) / CHMP. EPAR Maralixibat [online]. 2024. [Aufgerufen am 08.07.2024]. URL: noch nicht verfügbar.
4. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report - Livmarli (maralixibat) Treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis EU/3/13/1216 [online]. 2024. [Aufgerufen am 08.07.2024]. URL: noch nicht verfügbar.
5. Mirum Pharmaceuticals International B.V. SmPC / ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS - Maralixibat (Livmarli) [online]. 06.2024. [Aufgerufen am 08.07.2024]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240628163128/anx_163128_de.pdf.
6. Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2009;4(1):1.
7. Lurz E, Bufler P. Neonatale Cholestase. Monatsschrift Kinderheilkunde. 2021 2021/03/01;169(3):275-89.
8. Mehl A, Bohorquez H, Serrano MS, Galliano G, Reichman TW. Liver transplantation and the management of progressive familial intrahepatic cholestasis in children. World J Transplant. 2016 Jun 24;6(2):278-90.Epub 2016/07/01.
9. Wanty C, Joomye R, Van Hoorebeek N, Paul K, Otte JB, Reding R, et al. Fifteen years single center experience in the management of progressive familial intrahepatic cholestasis of infancy. Acta Gastroenterol Belg. 2004 Oct-Dec;67(4):313-9.Epub 2005/02/25.

10. Baker A, Kerkar N, Todorova L, Kamath BM, Houwen RHJ. Systematic review of progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2019 2019/02/01;43(1):20-36.
11. Alam S, Lal BB. Recent updates on progressive familial intrahepatic cholestasis types 1, 2 and 3: Outcome and therapeutic strategies. *World J Hepatol*. 2022 Jan 27;14(1):98-118.Epub 2022/02/08.
12. Verkade HJ, Thompson RJ, Arnell H, Fischler B, Gillberg PG, Mattsson JP, et al. Systematic Review and Meta-analysis: Partial External Biliary Diversion in Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020 Aug;71(2):176-83.Epub 2020/05/21.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 2024. [Aufgerufen am 05.07.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3375/VerfO_2023-10-19_iK_2024-02-20.pdf.
14. Jones-Hughes T, Campbell J, Crathorne L. Epidemiology and burden of progressive familial intrahepatic cholestasis: a systematic review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2021;16(1).
15. 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.
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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 [online]. 2023. [Aufgerufen am 05.07.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/916/#nutzenbewertung>.
19. 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>.

20. 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.
21. 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 05.07.2024]. URL: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards>.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sebelipase alfa Neubewertung nach Fristablauf (Mangel an lysosomaler saurer Lipase), Tragende Gründe [online]. 2021. [Aufgerufen am 05.07.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7570/2021-06-03_AM-RL-XII_Sebelipase-alfa_D-606_TrG.pdf.
23. 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 05.07.2024]. 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.
24. 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 05.07.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7552/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_TrG.pdf.
25. 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.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 7.0 [online]. 2023. [Aufgerufen am 25.06.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
27. 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.
28. Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(9):753-67.
29. 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 Apr 3;338:b1147.

30. Salanti G, Marinho V, Higgins JP. A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. *J Clin Epidemiol.* 2009 Aug;62(8):857-64.
31. Mirum Pharmaceuticals International B.V. Studienbericht (CSR) zu MRX-502: Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Maralixibat in the Treatment of Subjects with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC)–MARCH-PFIC. 2023.
32. Clinical trials. MRX-502: Randomized Double-blind Placebo-controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Maralixibat in the Treatment of Subjects With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC) - MARCH-PFIC [online]. 2019. [Aufgerufen am 17.06.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03905330>.
33. EU Clinical Trials Register. MRX-502: Randomized Double-blind Placebo-controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Maralixibat in the Treatment of Subjects with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC) - MARCH-PFIC [online]. 2019. [Aufgerufen am 17.06.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001211-22.
34. WHO ICTRP. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Maralixibat in Subjects With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (MARCH-PFIC) [online]. 2019. [Aufgerufen am 17.06.2024]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03905330>.
35. PharmNet.Bund. MRX-502: Randomized Double-blind Placebo-controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Maralixibat in the Treatment of Subjects with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC) - MARCH-PFIC [online]. 2019. [Aufgerufen am 17.06.2024]. URL: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/Gate?language=GERM&accessid=pharmnetclinicaltrials_off.
36. Miethke AG, Moukarzel A, Porta G, Covarrubias Esquer J, Czubkowski P, Ordonez F, et al. Maralixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis (MARCH-PFIC): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology.* 2024 July;9(7):620-31.
37. Clinical trials. 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 [online]. 2021. [Aufgerufen am 17.06.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04729751>.
38. EU Clinical Trials Register. 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 (RISE) [online]. 2020. [Aufgerufen am 17.06.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004628-40.

39. WHO ICTRP. 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). [online]. 2021. [Aufgerufen am 17.06.2024]. URL: <https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04729751>
40. WHO ICTRP. Clinical study to Evaluate the Safety and Tolerability of Maralixibat in the Treatment of Infants with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis and Alagille Syndrome. [online]. 2020. [Aufgerufen am 17.06.2024]. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004628-40-BE>.
41. Mirum Pharmaceuticals International B.V. Studienbericht (CSR) zu MRX-801 [Interims DEZ 2022]: 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. 2022.
42. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med.* 2007 Oct 16;147(8):573-7. Epub 2007/10/17.

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, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 17.06.2024 | |
| Zeitsegment | 1946 bis 14.06.2024 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [15] | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | exp intrahepatic cholestasis/ or cholestasis/ or bile duct diseases/ or exp obstructive jaundice/ | 42339 |
| 2 | ATP Binding Cassette Transporter, Subfamily B/ | 6792 |
| 3 | ((cholestatic or cholestasis) and (intrahepatic or hepatic or liver or Inherited or gene* or hereditar* or inborn or congenital or neonatal or newborn or familial or progressive or jaundice or syndrom*)).ab,ti. | 16574 |
| 4 | ((bile duct obstruct* or biliary duct obstruct* or biliary obstruct* or bile obstruct* or biliary stenosis*) or ((bile duct* or biliary duct*) and Intrahepatic)).ab,ti. | 14537 |
| 5 | PFIC*.ab,ti. | 514 |
| 6 | (FIC1 or FIC2 or FIC3 or FIC4 or FIC5 or Byler* or MDR3).ab,ti. | 632 |
| 7 | (Bile salt and pump and (deficien* or disorder* or disease*)).ab,ti. | 388 |
| 8 | (Bile Salt Export Pump or BSEP).ab,ti. | 1344 |
| 9 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 | 65899 |
| 10 | (Maralixibat* or Livmarli or SHP625 or TAK-625 or LUM001 or lopixibat).af. | 33 |
| 11 | 9 and 10 | 25 |
| 12 | limit 11 to human | 19 |
| 13 | (random\$ or double-blind\$ or placebo\$).af. | 1867534 |
| 14 | 12 and 13 | 6 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | Embase | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 17.06.2024 | |
| Zeitsegment | 1974 bis 14.06.2024 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [15] | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | exp intrahepatic cholestasis/ or cholestasis/ or bile duct diseases/ or exp obstructive jaundice/ | 64500 |
| 2 | ATP Binding Cassette Transporter, Subfamily B/ | 5112 |
| 3 | ((cholestatic or cholestasis) and (intrahepatic or hepatic or liver or Inherited or gene* or hereditar* or inborn or congenital or neonatal or newborn or familial or progressive or jaundice or syndrom*)).ab,ti. | 26170 |
| 4 | ((bile duct obstruct* or biliary duct obstruct* or biliary obstruct* or bile obstruct* or biliary stenosis*) or ((bile duct* or biliary duct*) and Intrahepatic)).ab,ti. | 22684 |
| 5 | PFIC*.ab,ti. | 1156 |
| 6 | (FIC1 or FIC2 or FIC3 or FIC4 or FIC5 or Byler* or MDR3).ab,ti. | 923 |
| 7 | (Bile salt and pump and (deficien* or disorder* or disease*)).ab,ti. | 582 |
| 8 | (Bile Salt Export Pump or BSEP).ab,ti. | 2095 |
| 9 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 | 90257 |
| 10 | (Maralixibat* or Livmarli or SHP625 or TAK-625 or LUM001 or lopixibat).af. | 193 |
| 11 | 9 and 10 | 140 |
| 12 | limit 11 to human | 139 |
| 13 | (random\$ or double-blind\$ or placebo\$).af. | 2614707 |
| 14 | 12 and 13 | 73 |

| | |
|----------------------|--|
| Datenbankname | Cochrane Central Register of Controlled Trials |
|----------------------|--|

| | | |
|------------------------|---|-----------------|
| Suchoberfläche | The Cochrane Library | |
| Datum der Suche | 17.06.2024 | |
| Zeitsegment | Kein Zeitfilter | |
| Suchfilter | Kein Suchfilter verwendet | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | [mh "Cholestasis, Intrahepatic"] | 506 |
| 2 | [mh "cholestasis"] | 1022 |
| 3 | [mh "bile duct diseases"] | 1961 |
| 4 | [mh "Jaundice, Obstructive"] | 104 |
| 5 | [mh "ATP Binding Cassette Transporter, Subfamily B"] | 364 |
| 6 | (cholestatic OR cholestasis):ti,ab,kw AND (intrahepatic OR hepatic OR liver OR inherited OR gene* OR hereditar* OR inborn OR neonatal OR newborn OR congenital OR familial OR progressive OR jaundice OR syndrom*):ti,ab,kw | 1173 |
| 7 | ((bile OR biliary) NEAR obstruct*):ti,ab,kw OR (biliary NEAR stenosis*):ti,ab,kw | 1003 |
| 8 | PFIC*:ti,ab,kw | 86 |
| 9 | (FIC1 OR FIC2 OR FIC3 OR FIC4 OR FIC5 OR Byler* OR MDR3):ti,ab,kw | 25 |
| 10 | ("Bile salt" AND pump AND (deficien* OR disorder* OR disease*)):ti,ab,kw | 10 |
| 11 | ("Bile Salt Export Pump" OR BSEP):ti,ab,kw | 33 |
| 12 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 | 3764 |
| 13 | Maralixibat*:ti,ab,kw OR Livmarli:ti,ab,kw OR SHP625:ti,ab,kw OR TAK-625:ti,ab,kw OR LUM001:ti,ab,kw OR lopixibat:ti,ab,kw | 60 |
| 14 | #12 AND #13 | 55 |

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

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 17.06.2024 | |
| Zeitsegment | 1946 bis 14.06.2024 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [15] | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | exp intrahepatic cholestasis/ or cholestasis/ or bile duct diseases/ or exp obstructive jaundice/ | 42339 |
| 2 | ATP Binding Cassette Transporter, Subfamily B/ | 6792 |
| 3 | ((cholestatic or cholestasis) and (intrahepatic or hepatic or liver or inherited or gene* or hereditar* or inborn or congenital or neonatal or newborn or familial or progressive or jaundice or syndrom*)).ab,ti. | 16574 |
| 4 | ((bile duct obstruct* or biliary duct obstruct* or biliary obstruct* or bile obstruct* or biliary stenosis*) or ((bile duct* or biliary duct*) and Intrahepatic)).ab,ti. | 14537 |
| 5 | PFIC*.ab,ti. | 514 |
| 6 | (FIC1 or FIC2 or FIC3 or FIC4 or FIC5 or Byler* or MDR3).ab,ti. | 632 |
| 7 | (Bile salt and pump and (deficien* or disorder* or disease*)).ab,ti. | 388 |
| 8 | (Bile Salt Export Pump or BSEP).ab,ti. | 1344 |
| 9 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 | 65899 |
| 10 | (Maralixibat* or Livmarli or SHP625 or TAK-625 or LUM001 or lopixibat).af. | 33 |
| 11 | 9 and 10 | 25 |
| 12 | limit 11 to human | 19 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | Embase | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 17.06.2024 | |
| Zeitsegment | 1974 bis 14.06.2024 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [15] | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | exp intrahepatic cholestasis/ or cholestasis/ or bile duct diseases/ or exp obstructive jaundice/ | 64500 |
| 2 | ATP Binding Cassette Transporter, Subfamily B/ | 5112 |
| 3 | ((cholestatic or cholestasis) and (intrahepatic or hepatic or liver or Inherited or gene* or hereditar* or inborn or congenital or neonatal or newborn or familial or progressive or jaundice or syndrom*)).ab,ti. | 26170 |
| 4 | ((bile duct obstruct* or biliary duct obstruct* or biliary obstruct* or bile obstruct* or biliary stenosis*) or ((bile duct* or biliary duct*) and Intrahepatic)).ab,ti. | 22684 |
| 5 | PFIC*.ab,ti. | 1156 |
| 6 | (FIC1 or FIC2 or FIC3 or FIC4 or FIC5 or Byler* or MDR3).ab,ti. | 923 |
| 7 | (Bile salt and pump and (deficien* or disorder* or disease*)).ab,ti. | 582 |
| 8 | (Bile Salt Export Pump or BSEP).ab,ti. | 2095 |
| 9 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 | 90257 |
| 10 | (Maralixibat* or Livmarli or SHP625 or TAK-625 or LUM001 or lopixibat).af. | 193 |
| 11 | 9 and 10 | 140 |
| 12 | limit 11 to human | 139 |

| | | |
|------------------------|--|--|
| Datenbankname | Cochrane Central Register of Controlled Trials | |
| Suchoberfläche | The Cochrane Library | |
| Datum der Suche | 17.06.2024 | |

| Zeitsegment | | Kein Zeitfilter |
|-------------|---|---------------------------|
| Suchfilter | | Kein Suchfilter verwendet |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | [mh "Cholestasis, Intrahepatic"] | 506 |
| 2 | [mh "cholestasis"] | 1022 |
| 3 | [mh "bile duct diseases"] | 1961 |
| 4 | [mh "Jaundice, Obstructive"] | 104 |
| 5 | [mh "ATP Binding Cassette Transporter, Subfamily B"] | 364 |
| 6 | (cholestatic OR cholestasis):ti,ab,kw AND (intrahepatic OR hepatic OR liver OR inherited OR gene* OR hereditar* OR inborn OR neonatal OR newborn OR congenital OR familial OR progressive OR jaundice OR syndrom*):ti,ab,kw | 1173 |
| 7 | ((bile OR biliary) NEAR obstruct*):ti,ab,kw OR (biliary NEAR stenosis*):ti,ab,kw | 1003 |
| 8 | PFIC*:ti,ab,kw | 86 |
| 9 | (FIC1 OR FIC2 OR FIC3 OR FIC4 OR FIC5 OR Byler* OR MDR3):ti,ab,kw | 25 |
| 10 | ("Bile salt" AND pump AND (deficien* OR disorder* OR disease*)):ti,ab,kw | 10 |
| 11 | ("Bile Salt Export Pump" OR BSEP):ti,ab,kw | 33 |
| 12 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 | 3764 |
| 13 | Maralixibat*:ti,ab,kw OR Livmarli:ti,ab,kw OR SHP625:ti,ab,kw OR TAK-625:ti,ab,kw OR LUM001:ti,ab,kw OR lopixibat:ti,ab,kw | 60 |
| 14 | #12 AND #13 | 55 |

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 | 17.06.2024 |
| Suchstrategie | (PFIC OR progressive familial intrahepatic cholestasis) AND (Maralixibat OR Livmarli OR SHP625 OR TAK-625 OR LUM001 OR lopixibat) |
| Treffer | 7 |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch/ |
| Datum der Suche | 17.06.2024 |

| | |
|----------------------|--|
| Suchstrategie | ((PFIC OR prog* fam* intrahep* chol*) AND (Maralixibat OR Livmarli OR SHP625 OR TAK-625 OR LUM001 OR lopixibat)) |
| Treffer | 10 (37 records for 10 trials) |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | EU Clinical Trials Register |
| Internetadresse | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search |
| Datum der Suche | 17.06.2024 |
| Suchstrategie | ((PFIC OR prog* fam* intrahep* chol*) AND (Maralixibat OR Livmarli OR SHP625 OR TAK-625 OR LUM001 OR lopixibat)) |
| Treffer | 8 |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | PharmNet.Bund |
| Internetadresse | https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/Gate?language=GERM&accessid=pharmnetclinicaltrials_off |
| Datum der Suche | 17.06.2024 |
| Suchstrategie | „Livmarli“ [in „Title“] ODER „Maralixibat“ [in „Title“] ODER „Lum001“ [in „Title“] ODER „SHP625“ [in „Title“] ODER „TAK-625“ [in „Title“] ODER „lopixibat“ [in „Title“] ODER „Maralixibat“ [in „Active Substance“] ODER „Lum001“ [in „Active Substance“] ODER „Livmarli“ [in „Product name/code“] |
| Treffer | 3 |

| | |
|------------------------|--|
| Studienregister | Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) bzw. AMIce |
| Internetadresse | https://portal.dimdi.de/amguifree/termsofuse.xhtml |
| Datum der Suche | 17.06.2024 |
| 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 | 17.06.2024 |
| Suchstrategie | „PFIC“ [in „Search Term“], „Livmarli“ [in „Product name“], „Maralixibat“ [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.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

| | |
|------------------------|--|
| Studienregister | clinicaltrials.gov |
| Internetadresse | http://www.clinicaltrials.gov |
| Datum der Suche | 17.06.2024 |
| Suchstrategie | (PFIC OR progressive familial intrahepatic cholestasis) AND (Maralixibat OR Livmarli OR SHP625 OR TAK-625 OR LUM001 OR lopixibat) |
| Treffer | 7 |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch/ |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | |
|------------------------|--|
| Datum der Suche | 17.06.2024 |
| Suchstrategie | ((PFIC OR prog* fam* intrahep* chol*) AND (Maralixibat OR Livmarli OR SHP625 OR TAK-625 OR LUM001 OR lopixibat)) |
| Treffer | 10 (37 records for 10 trials) |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | EU Clinical Trials Register |
| Internetadresse | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search |
| Datum der Suche | 17.06.2024 |
| Suchstrategie | ((PFIC OR prog* fam* intrahep* chol*) AND (Maralixibat OR Livmarli OR SHP625 OR TAK-625 OR LUM001 OR lopixibat)) |
| Treffer | 8 |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | PharmNet.Bund |
| Internetadresse | https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/Gate?language=GERM&accessid=pharmnetclinicaltrials_off |
| Datum der Suche | 17.06.2024 |
| Suchstrategie | „Livmarli“ [in „Title“] ODER „Maralixibat“ [in „Title“] ODER „Lum001“ [in „Title“] ODER „SHP625“ [in „Title“] ODER „TAK-625“ [in „Title“] ODER „lopixibat“ [in „Title“] ODER „Maralixibat“ [in „Active Substance“] ODER „Lum001“ [in „Active Substance“] ODER „Livmarli“ [in „Product name/code“] |
| Treffer | 3 |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) bzw. AMIce |
| Internetadresse | https://portal.dimdi.de/amguifree/termsofuse.xhtml |
| Datum der Suche | 17.06.2024 |

| | |
|----------------------|--|
| 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 | 17.06.2024 |
| Suchstrategie | „PFIC“ [in „Search Term“], „Livmarli“ [in „Product name“], „Maralixibat“ [in „Active substance name / INN“] |
| Treffer | 0 |

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

Trifft nicht zu.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Trifft nicht zu.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Trifft nicht zu.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|-----|--|-----------------|
| 1 | Hüpper MN, Pichler J, Huber WD, Heilos A, Schaup R, Metzelder M, Langer S. Surgical versus Medical Management of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis—Case Compilation and Review of the Literature. <i>Children</i> 2023, 10, 949. https://doi.org/10.3390/children10060949 . | A3 |
| 2 | Loomes KM, Squires RH, Kelly D, Rajwal S, Soufi N, Lachaux A. Maralixibat for the treatment of PFIC: Long-term, IBAT inhibition in an open-label, Phase 2 study. <i>Hepatol Commun.</i> 2022, 6:2379–2390. https://doi.org/10.1002/hep4.1980 . | A5 |
| 3 | Shirley, M. Maralixibat: First Approval. <i>Drugs</i> 2022, 82:71–76. https://doi.org/10.1007/s40265-021-01649-0 | A3 |

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 | NCT02057718 | Open Label Study of the Efficacy and Long Term Safety of LUM001 (Maralixibat), an Apical Sodium-Dependent Bile Acid Transporter Inhibitor (ASBTi), in the Treatment of Cholestatic Liver Disease in Pediatric Patients With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. 2014 [Zugriffsdatum: 17.06.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02057718 | A7 bzw. A5 |
| 2 | NCT03353454 | Randomized Double-blind Placebo-controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Maralixibat (SHP625) in the Treatment of Pediatric Subjects With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC). 2017 [Zugriffsdatum: 17.06.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03353454 | A10 |
| 3 | NCT04185363 | An Open-label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Maralixibat in the Treatment of Subjects With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC). 2019 [Zugriffsdatum: 17.06.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04185363 | A10 |
| 4 | NCT04168385 | 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. 2019 [Zugriffsdatum: 17.06.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04168385 | A10 |
| 5 | NCT04729751 | 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. 2021 [Zugriffsdatum: 17.06.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04729751 | A7 |
| 6 | NCT05543187 | An Open-Label, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of TAK-625 in the Treatment of Subjects With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. 2022 [Zugriffsdatum: 17.06.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05543187 | A10 |

| EU Clinical Trials Register | | | |
|-----------------------------|--|--|------------|
| 7 | 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. 2012 [Zugriffsdatum: 17.06.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005346-38 | A2 |
| 8 | EudraCT Number: 2013-003833- 14 | An open label study of the efficacy and long term safety of lum001, an apical sodium-dependent bile acid transporter inhibitor (asbti), in the treatment of cholestatic liver disease in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. 2013 [Zugriffsdatum: 17.06.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003833-14 | A7 bzw. A5 |
| 9 | EudraCT Number: 2013-005373- 43 | Long-Term, Open-Label Study With a Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Drug Withdrawal Period of LUM001 (Maralixibat), an Apical Sodium-Dependent Bile Acid Transporter Inhibitor (ASBTi), in Patients With Alagille Syndrome. 2013 [Zugriffsdatum: 17.06.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005373-43 | A2 |
| 10 | 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 (ABSTi), in Patients with Alagille syndrome (ALGS) or Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC). 2015 [Zugriffsdatum: 17.06.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000906-20 | A10 |
| 11 | 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. 2019 [Zugriffsdatum: 17.06.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002755-42 | A10 |
| 12 | EudraCT Number: 2019-003395- 39 | MRX-503: An Open-label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Maralixibat in the Treatment of Subjects with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC). 2019 [Zugriffsdatum: 17.06.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003395-39 | A10 |
| 13 | 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 (RISE). 2020 [Zugriffsdatum: 17.06.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004628-40 | A7 |
| WHO ICTRP | | | |

| | | | |
|---------------|------------------------|---|------------|
| 14 | EUCTR2013-003833-14-GB | AN OPEN LABEL STUDY OF THE EFFICACY AND LONG TERM SAFETY OF LUM001 IN THE TREATMENT OF CHOLESTATIC LIVER DISEASE IN PEDIATRIC PATIENTS WITH PROGRESSIVE FAMILIAL INTRAHEPATIC CHOLESTASIS. 2013 [Zugriffsdatum: 17.06.2024]. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003833-14-GB | A7 bzw. A5 |
| 15 | 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). 2015 [Zugriffsdatum: 17.06.2024]. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000906-20-GB | A10 |
| 16 | NCT03353454 | A Placebo-controlled Study of Maralixibat (SHP625) in Pediatric Subjects With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC). 2017 [Zugriffsdatum: 17.06.2024]. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03353454 | A10 |
| 17 | EUCTR2019-002755-42-GB | MERGE: Maralixibat Extension Safety Study Providing Long-term Treatment to Subjects with Cholestatic Liver Disease. 2019 [Zugriffsdatum: 17.06.2024]. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002755-42-GB | A10 |
| 18 | NCT04185363 | An Extension Study of Maralixibat in Patients With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC). 2019 [Zugriffsdatum: 17.06.2024]. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04185363 | A10 |
| 19 | EUCTR2019-003395-39-GB | Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Maralixibat in Subjects with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC). 2019 [Zugriffsdatum: 17.06.2024]. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003395-39-GB | A10 |
| 20 | EUCTR2020-004628-40-BE | Clinical study to Evaluate the Safety and Tolerability of Maralixibat in the Treatment of Infants with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis and Alagille Syndrome. 2020 [Zugriffsdatum: 17.06.2024]. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004628-40-BE | A7 |
| 21 | 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). 2021 [Zugriffsdatum: 17.06.2024]. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04729751 | A7 |
| 22 | NCT05543187 | A Study of TAK-625 for the Treatment of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC). 2022 [Zugriffsdatum: 17.06.2024]. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05543187 | A10 |
| PharmNet.Bund | | | |
| 23 | 2019-003395-39 | MRX-503: An Open-label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Maralixibat in the Treatment of Subjects with | A10 |

| | | | |
|----|----------------|--|----|
| | | Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC). 2019 [Zugriffsdatum: 17.06.2024]. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/Gate?language=GERM&accessid=pharmnetclinicaltrials_off | |
| 24 | 2020-000974-22 | Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Maralixibat in the Treatment of Subjects with Biliary Atresia after Hepatoportoenterostomy. 2020 [Zugriffsdatum: 17.06.2024]. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/Gate?language=GERM&accessid=pharmnetclinicaltrials_off | A2 |

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

| Nr | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|--------------------|-------------|---|-----------------|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| 1 | NCT02057718 | Open Label Study of the Efficacy and Long Term Safety of LUM001 (Maralixibat), an Apical Sodium-Dependent Bile Acid Transporter Inhibitor (ASBTi), in the Treatment of Cholestatic Liver Disease in Pediatric Patients With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. 2014 [Zugriffsdatum: 17.06.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02057718 | A7 bzw. A5 |
| 2 | NCT03353454 | Randomized Double-blind Placebo-controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Maralixibat (SHP625) in the Treatment of Pediatric Subjects With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC). 2017 [Zugriffsdatum: 17.06.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03353454 | A10 |
| 3 | NCT03905330 | MRX-502: Randomized Double-blind Placebo-controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Maralixibat in the Treatment of Subjects With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC) - MARCH-PFIC. 2019 [Zugriffsdatum: 17.06.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03905330 | A9 |
| 4 | NCT04185363 | An Open-label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Maralixibat in the Treatment of Subjects With Progressive | A10 |

| | | | |
|-----------------------------|--------------------------------|--|------------|
| | | Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC). 2019 [Zugriffsdatum: 17.06.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04185363 | |
| 5 | NCT04168385 | 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. 2019 [Zugriffsdatum: 17.06.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04168385 | A10 |
| 6 | NCT05543187 | An Open-Label, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of TAK-625 in the Treatment of Subjects With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. 2022 [Zugriffsdatum: 17.06.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05543187 | A10 |
| EU Clinical Trials Register | | | |
| 7 | 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. 2012 [Zugriffsdatum: 17.06.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005346-38 | A2 |
| 8 | EudraCT Number: 2013-003833-14 | An open label study of the efficacy and long term safety of lum001, an apical sodium-dependent bile acid transporter inhibitor (asbti), in the treatment of cholestatic liver disease in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. 2013 [Zugriffsdatum: 17.06.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003833-14 | A7 bzw. A5 |
| 9 | EudraCT Number: 2013-005373-43 | Long-Term, Open-Label Study With a Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Drug Withdrawal Period of LUM001 (Maralixibat), an Apical Sodium-Dependent Bile Acid Transporter Inhibitor (ASBTi), in Patients With Alagille Syndrome. 2013 [Zugriffsdatum: 17.06.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005373-43 | A2 |
| 10 | 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 (ABSTi), in Patients with Alagille syndrome (ALGS) or Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC). 2015 [Zugriffsdatum: 17.06.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000906-20 | A10 |
| 11 | EudraCT Number: 2019-001211-22 | MRX-502: Randomized Double-blind Placebo-controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Maralixibat in the Treatment of Subjects with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC) - MARCH-PFIC. 2019 [Zugriffsdatum: 17.06.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001211-22 | A9 |
| 12 | EudraCT Number: | MRX-800: A Long-Term Safety Study of Maralixibat, an Apical Sodium Dependent Bile Acid Transporter Inhibitor (ASBTi), in the Treatment of | A10 |

| | | | |
|-----------|--------------------------------|--|------------|
| | 2019-002755-42 | Cholestatic Liver Disease in Subjects Who Previously Participated in a Maralixibat Study. 2019 [Zugriffsdatum: 17.06.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002755-42 | |
| 13 | EudraCT Number: 2019-003395-39 | MRX-503: An Open-label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Maralixibat in the Treatment of Subjects with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC). 2019 [Zugriffsdatum: 17.06.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003395-39 | A10 |
| WHO ICTRP | | | |
| 14 | EUCTR2013-003833-14-GB | AN OPEN LABEL STUDY OF THE EFFICACY AND LONG TERM SAFETY OF LUM001 IN THE TREATMENT OF CHOLESTATIC LIVER DISEASE IN PEDIATRIC PATIENTS WITH PROGRESSIVE FAMILIAL INTRAHEPATIC CHOLESTASIS. 2013 [Zugriffsdatum: 17.06.2024]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003833-14-GB | A7 bzw. A5 |
| 15 | 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). 2015 [Zugriffsdatum: 17.06.2024]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000906-20-GB | A10 |
| 16 | NCT03353454 | A Placebo-controlled Study of Maralixibat (SHP625) in Pediatric Subjects With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC). 2017 [Zugriffsdatum: 17.06.2024]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03353454 | A10 |
| 17 | EUCTR2019-002755-42-GB | MERGE: Maralixibat Extension Safety Study Providing Long-term Treatment to Subjects with Cholestatic Liver Disease. 2019 [Zugriffsdatum: 17.06.2024]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002755-42-GB | A10 |
| 18 | NCT04185363 | An Extension Study of Maralixibat in Patients With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC). 2019 [Zugriffsdatum: 17.06.2024]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04185363 | A10 |
| 19 | EUCTR2019-003395-39-GB | Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Maralixibat in Subjects with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC). 2019 [Zugriffsdatum: 17.06.2024]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003395-39-GB | A10 |
| 20 | NCT03905330 | A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Maralixibat in Subjects With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (MARCH-PFIC). 2019 [Zugriffsdatum: 17.06.2024]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03905330 | A9 |
| 21 | NCT05543187 | A Study of TAK-625 for the Treatment of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC). 2022 [Zugriffsdatum: 17.06.2024]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05543187 | A10 |

| PharmNet.Bund | | | |
|---------------|----------------|---|-----|
| 22 | 2019-003395-39 | MRX-503: An Open-label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Maralixibat in the Treatment of Subjects with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC). 2019 [Zugriffsdatum: 17.06.2024]. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/Gate?language=GERM&accessid=pharmnetclinicaltrials_off | A10 |
| 23 | 2019-001211-22 | MRX-502: Randomized Double-blind Placebo-controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Maralixibat in the Treatment of Subjects with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC) - MARCH-PFIC. 2019 [Zugriffsdatum: 17.06.2024]. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/Gate?language=GERM&accessid=pharmnetclinicaltrials_off | A9 |
| 24 | 2020-000974-22 | Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Maralixibat in the Treatment of Subjects with Biliary Atresia after Hepatportoenterostomy. 2020 [Zugriffsdatum: 17.06.2024]. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/Gate?language=GERM&accessid=pharmnetclinicaltrials_off | A2 |

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 4-115 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 4-115 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MRX-502

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--------------------|---|--|
| Studienziel | | |
| 2 b | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Die Studie wurde durchgeführt zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Maralixibat im Vergleich zu Placebo in der Therapie von Kindern und Jugendlichen mit progressiver familiärer intraheptischer Cholestase. |
| Methoden | | |
| 3 | Studiendesign | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | Randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase 3 Studie |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <p>Für das Originalprotokoll der Studie vom 14.03.2019 liegen vier Amendments vor. Die wichtigsten Änderungen sind wie folgt:</p> <p>Amendment 1 vom 29.04.2019):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung der Erwartung an die chronische Art der Cholestase der Patienten, die an der Studie teilnehmen konnten, zur Vermeidung des Einschusses von Patienten mit milder oder intermetierender Form der Chlostase • Klarstellung der Eignungskriterien zum Ausschluss von Patienten mit milder oder intermetierender Form der Cholestase <p>Amendment 2 vom 22.11.2019:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Urintest ergänzt für die Visiten 4, 6 und 8; PIC und CIC ergänzt zur letzten Visite; CSS zum Screening ergänzt; Lipid Panel zu Tabelle 1 Flussdiagramm ergänzt • Ergänztes Ausschlusskriterium zum Ausschluss von Patienten mit rekurrenter intrahepatischer Cholestase zur Vermeidung des Einschusses von Patienten mit intermetierend spontaner Normalisierung des Pruritus und sBA oder Remission des Pruritus • Ergänztes Ausschlusskriterium zum Ausschluss von Patienten mit nicht-Cholestase bedingtem Pruritus zur Vermeidung der Verzerrung des primären Wirksamkeitsendpunkts • Klarstellung des Ausschlusskriteriums und Kriteriums zur vorzeitigen Beendigung der Studie von geplanter zu imminenter Lebertransplantation • Klarstellung des Ausschlusskriteriums von Lebermasse zu möglicherweise bösartiger Lebermasse in der Bildgebung inklusive Ultraschall • Klarstellung der Dauer der Kontrazeption nach letzter Dosis der Studienmedikation von 7 auf 30 Tage |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung der Kriterien zur vorzeitigen Beendigung der Studie in Bezug auf die Verwendung von Antipruritus-Medikationen • Klarstellung der Dosisanpassungen von erlaubten Behandlungen bei Änderungen des Körpergewichts <p>Amendment 3 vom 16.06.2020:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzter Appendix mit Leitlinien für die Studiendurchführung während der globalen Covid-19 Pandemie • Aktualisiertes Einschlusskriterium für die Erhebung des Alters zu Baseline statt zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung • Klarstellung der Länges des Follow-up für Teilnehmer, die die Studie vorzeitig abbrechen. • Aktualisiertes Einschlusskriterium des totalen sBA >3×ULN für die nt-BSEP-Kohorte • Klarstellung, dass Teilnehmer einen persistierenden Pruritus haben mußten, um sich für die nt-BSEP-Kohorte zu qualifizieren, und einen intermittierenden Pruritus, um sich für die PFIC-Hauptkohorte zu qualifizieren • Klarstellung, dass Phenylbutyrate statt der Natrium Phenylbutyrate während der Screeningphase ausgeschlossen waren <p>Amendment 4 vom 10.05.2022:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierte sekundäre Studienziele und Endpunkte zur besseren Erhebung klinisch relevanter Messungen in der nt-BSEP- und PFIC Hauptkohorte und entsprechende Aktualisierung der Testhierarchie • Aktualisierte explorative Studienziele und Endpunkte zur besseren Erhebung klinisch relevanter Messungen in der nt-BSEP- und PFIC Hauptkohorte und anderer interessierender Subgruppen • Einführung der verblindeten ItchRO Validierungsanalyse zur Bestätigung der Definition von Ansprechen • Löschen der Powerberechnung für andere Endpunkte außer dem primären Endpunkt • Klarstellung, dass die ITT Population alle randomisierten Patienten einschließt • Klarstellung der Kohorten für die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte • Definition der Kohorten • Ergänzung von Text zur Beschreibung der Estimands und der Berücksichtigung von konkurrierenden |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | Ereignissen. Included language regarding estimands and the handling of aufgetretenen Ereignissen |
| 4 | Probanden / Patienten | |
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <p>Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Einverständniserklärung gemäß Ethikvotum 2. Männliche und weibliche Teilnehmer mit einem Körpergewicht ≥ 5.0 kg im Alter ≥ 12 Monate und < 18 Jahren zu Baseline 3. Cholestase, manifestiert durch ein totales sBA $\geq 3 \times \text{ULN}$ (nt-BSEP Kohorte) 4. Mittlerer morgendlicher ItchRO(Obs) Score ≥ 1.5 für 4 aufeinanderfolgende Wochen in der Screeningphase bis zur Baseline Visite (Visite 1) 5. Verfügbare Daten von ≥ 21 validen morgendlichen ItchRO(Obs) Einträgen während vier konsekutiven Wochen in der Screeningphase bis zur Baseline Visite (valide=vervollständigt ohne die Antwort "Ich weiss nicht"; maximal erlaubte invalide Berichte=7, nicht mehr als 2 invalide Berichte während der 7 Tage vor Randomisierung) 6. Diagnose der PFIC basierend auf: <ul style="list-style-type: none"> Chronische Cholestase, manifestiert als persistierender (> 6 Monate) Pruritus zusammen mit biochemischen Abnormalitäten und/oder pathologischer Evidenz für eine progressive Lebererkrankung nt-BSEP Kohorte: <ul style="list-style-type: none"> Teilnehmer mit genetischem Testresultat einer biallelischen erkrankungsverursachenden Variante im ABCB11 (PFIC2), basierend auf Standard-Genotypisierung PFIC-Hauptkohorte: <ol style="list-style-type: none"> i. Teilnehmer mit genetischem Testresultat einer biallelischen erkrankungsverursachenden Variante im ATP8B1 (PFIC1), ABCB4 (PFIC3) oder TJP2 (PFIC4), basierend auf Standard-Genotypisierung ii. Teilnehmer mit PFIC Phenotyp ohne bekannte Mutation oder mit anderen bekannten Mutationen oder mit intermetrierender Cholestase, manifestiert durch fluktuierende sBA Level iii. Teilnehmer mit PFIC nach interner oder externer Gallengang-Operation oder Rückführung 7. Nichtgebärfähige männliche und weibliche Teilnehmer. Männliche und nicht-schwangere, nicht stillende weibliche aber sexuell aktive Teilnehmer mußten akzeptablen Methoden der Empfängnisverhütung für die Dauer der Studie und für 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation zustimmen. Frauen im |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>gebährfähigen Alter mußten einen negativen Schwangerschaftstest haben</p> <p>8. Zugang zu elektronischer Post oder Telefon zur Terminfindung für geplante Visiten</p> <p>9. Fähigkeit, die Fragenbögen zu lesen und zu verstehen (gilt für Betreuer und Teilnehmer im geeigneten Alter)</p> <p>10. Zugang zu gleichbleibenden Betreuern während der Studie</p> <p>11. Teilnehmer und Betreuer mußten einwilligen, an den Studienvisiten teilzunehmen und den Studienanforderungen nachzukommen</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>1. Prognostizierte komplette Abwesenheit der BSEP Funktion basierend auf dem Typ der ABCB11 Mutation (PFIC2), erhoben mit Standard-Genotypisierung (nur nt-BSEP Kohorte). Patienten konnten an der Studie als Teil der PFIC Hauptkohorte teilnehmen (siehe Einschlusskriterien 6.ii oder 6.iii).</p> <p>2. Recurrierende intrathepatische Cholestase, indiziert durch frühere sBA Level $<3 \times \text{ULN}$ oder intermittierenden Pruritus (nur nt-BSEP-Kohorte)</p> <p>3. Aktuelle oder frühere (<1 Jahr) atopische Dermatitis oder andere nichtcholestatiche Erkrankungen mit assoziiertem Pruritus</p> <p>4. Frühere operative Disruption der enterohepatischen Zirkulation (nur nt-BSEP-Kohorte)</p> <p>5. Chronische Diarrhoe mit Notwendigkeit von intravenöser Flüssigkeits- oder Nährstoffgabe für die Diarrhoe und/oder ihrer Folgen zu Screening oder während der 6 Monate vor Screening</p> <p>6. Frühere oder Bedarf einer imminenten Lebertransplantation</p> <p>7. Decompensierte Zirrhose (INR >1.5, und/oder Albumin <30 g/L, frühere oder aktuelle klinisch signifikante Aszites und/oder varizerale Hemorrhagie und/oder Enzephalopathie)</p> <p>8. ALT oder totales Bilirubin $>15 \times \text{ULN}$ bei Screening</p> <p>9. Präsenz einer anderen Lebererkrankung</p> <p>10. Präsenz andere Erkrankungen oder eines Zustandes, der mit der Absorption, Verteilung, Verstoffwechslung oder Ausscheidung von Medikamenten inklusive Gallensalz Metabolismus in des Darms in teragiert, Prüfarztentscheidung</p> <p>11. Mögliche bösartige Lebermasse in der Bildgebung inklusive Ultraschall zu Screening</p> <p>12. Bekannte Diagnose einer HIV Infektion</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | <p>13. Jede frühere Krebsdiagnose (außer für in situ Karzinome) innerhalb von 5 Jahren vor Screening (Visite 0)</p> <p>14. Bekannte Vorgeschichte einer Abhängigkeit von Alkohol oder Drogen</p> <p>15. Verabreichung von Gallensäure oder Lipidbindenden Resine oder Phenylbutyrate während der Screeningphase</p> <p>16. Kriterium gelöscht gemäß Amendment 3</p> <p>17. Verabreichung jedweder anderer Prüfpräparate (Arzneimittel, Biologika, Medizinprodukt) während der Screeningphase</p> <p>18. Frühere Verabreichung eines IBAT Inhibitors</p> <p>19. Vorgeschichte einer Nichteinhaltung von medizinischen Regimen, Unzuverlässigkeit, medizinischer Zustand, mentale Instabilität oder kognitive Einschränkungen, die nach Meinung des Prüfarztes oder des Medical Monitor des Sponsors die Validität der Einverständniserklärung, die Sicherheit des Patienten oder einer Nichteinhaltung des Studienprotokolls or Unfähigkeit zur Durchführung der Studienprozeduren führt.</p> <p>20. Bekannte Hypersensibilität gegenüber Maralixibat oder anderer Inhaltsstoffe</p> |
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | <p>Multizentrisch</p> <p>Asien, Europa, Mittlerer Osten, Nordamerika, Süd- und Zentralamerika</p> |
| 5 | <p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p> | <p>Interventionsgruppe</p> <p>Maralixibat wurde für 26 Wochen wie folgt dosiert:</p> <p>Randomisierte Phase (Woche 1 – 26):</p> <p>Dosis-escalation:</p> <p>Woche 1: MRX-Chlorid, 150 µg/kg/Tag BID</p> <p>Woche 2: MRX-Chlorid, 300 µg/kg/Tag BID</p> <p>Woche 3: MRX-Chlorid, 450 µg/kg/Tag BID</p> <p>Woche 4: MRX-Chlorid, 600 µg/kg/Tag BID</p> <p>Stabile Dosis:</p> <p>Woche 4 bis 26: MRX-Chlorid, 600 µg/kg/Tag BID</p> <p>Kontrollgruppe</p> <p>Placebo wurde für 26 Wochen wie folgt dosiert:</p> <p>Randomisierte Phase (Woche 1 – 26):</p> <p>Dosis-escalation:</p> <p>Woche 1: Placebo, 150 µg/kg/Tag BID</p> <p>Woche 2: Placebo, 300 µg/kg/Tag BID</p> <p>Woche 3: Placebo, 450 µg/kg/Tag BID</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | Woche 4: Placebo, 600 µg/kg/Tag BID Stabile Dosis: Woche 4 bis 26: Placebo, 600 µg/kg/Tag BID |
| 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 | <p>Primäres Zielkriterium</p> <p>Untersuchung der Wirksamkeit von Maralixibat vs. Placebo bezüglich der Schwere von Pruritus in Patienten mit PFIC2</p> <p>Sekundäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Wirksamkeit von Maralixibat vs. Placebo bezüglich totalem sBA Level in Patienten mit PFICT2 • Untersuchung der Wirksamkeit von Maralixibat vs. Placebo bezüglich der Schwere von Pruritus in Patienten mit PFIC (PFIC1, PFIC2, PFIC3, PFIC4, PFIC5 und PFIC6) • Untersuchung der Wirksamkeit von Maralixibat vs. Placebo bezüglich totalem sBA Level in Patienten mit PFIC (PFIC1, PFIC2, PFIC3, PFIC4, PFIC5 und PFIC6) • Untersuchung der Wirksamkeit von Maralixibat vs. Placebo bezüglich des Anteils Ansprecher im ItchRO(Obs) Pruritus Score in Patienten mit PFIC2 und mit PFIC (PFIC1, PFIC2, PFIC3, PFIC4, PFIC5 und PFIC6) • Untersuchung der Wirksamkeit von Maralixibat vs. Placebo bezüglich der sBA Ansprechraten in Patienten mit PFIC2 und mit PFIC (PFIC1, PFIC2, PFIC3, PFIC4, PFIC5 und PFIC6) • Untersuchung der Wirksamkeit von Maralixibat vs. Placebo bezüglich Sicherheit und Verträglichkeit und Pharmakokinetik in allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Sicherheitspopulation) <p>Explorative Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Wirksamkeit von Maralixibat vs. Placebo in der nt-BSEP-Kohorte und PFIC-Hauptkohorte (PFIC1, PFIC2, PFIC3, PFIC4, PFIC5 und PFIC6) bezüglich: <ul style="list-style-type: none"> – Leber Biochemie – Nichtinvasive Fibrosemarker: FIB-4, APRI, PELD score, MELD Score – Andere Messungen des Pruritus inklusive ItchRO(Obs), fr Parameter, die nicht in den primären und sekundären |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <p>Zielen enthalten sind wie ItchRO(Pt), CSS und andere patientenberichtete Endpunkte (CIS, PIS und EDQ)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Ansprechraten für den Schweregrad von Pruritus und totalem sBA – Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Schlafqualität – Wachstum – Marker für Gallensäuremetabolismus: Gallensäure Subspezies, C4, FGF-19, Autotaxin – Zeit bis zu leberassoziierten Ereignissen <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung des Einflusses von Maralixibat auf den Gesundheitsbereich • Untersuchung der Korrelation zwischen sBA und Schweregrad des Pruritus |
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | <p>Amendment 4 vom 10.052022:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierte sekundäre Studienziele und Endpunkte zur besseren Erhebung klinisch relevanter Messungen in der nt-BSEP- und PFIC Hauptkohorte und entsprechende Aktualisierung der Testhierarchie • Aktualisierte explorative Studienziele und Endpunkte zur besseren Erhebung klinisch relevanter Messungen in der nt-BSEP- und PFIC Hauptkohorte und anderer interessierender Subgruppen • Einführung der verblindeten ItchRO Validierungsanalyse zur Bestätigung der Definition von Ansprechen • Löschen der Powerberechnung für andere Endpunkte außer dem primären Endpunkt |
| 7 | Fallzahl | |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | <p>Die Stichprobenplanung zielte auf den Einschluss einer ausreichenden Anzahl Patienten mit PFIC2, die die Kriterien für die nt-BSEP Kohorte erfüllten.</p> <p>Die Stichprobengröße wurde berechnet für den primären Endpunkt, der Veränderung von Baseline im mittleren morgendlichen ItchRO(Obs) Schweregrad Score der letzten 12 Wochen in der Studie (Wochen 15 bis 26).</p> <p>Die Annahmen und Festsetzungen waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Power $\geq 80\%$ - Erwartete LS-Mittelwertdifferenz = 0,663 - Gepoolte Standardabweichung = 0,563 - Effektgröße = 1,178 in der mittleren Veränderung von Baseline im 4-wöchentlichen mittleren morgendlichen ItchRO(Obs) Score <p>Die Annahmen beruhen auf den Phase 2 Studien zu Maralixibat.</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | <p>Mit den Annahmen ergibt sich ein erforderlicher Stichprobenumfang von 26 Patienten (13 pro Behandlungsgruppe) für Studie MRX-502, um mit 80% Power einen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen im primären Endpunkt zu zeigen, basierend auf einem 2-Gruppen t-Test zu einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5%.</p> <p>Mit einer Drop-out Rate von geschätzten 10% ergibt sich ein Gesamtstichprobenumfang von 30 Patienten (15 pro Behandlungsgruppe), die für die nt-BSEP Kohorte randomisiert werden sollten.</p> |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | <p>Es war keine Interimanalyse geplant oder durchgeführt. Ein Datenmonitoring Komitee (DMC) hat die Studie begleitet. Ziel des DMC war der Review des Progresses der Studie und Empfehlungen zur Weiterführung oder dem frühen Stoppen der Studie auszusprechen.</p> <p>Die Studie sollte nicht auf Basis der Ergebnisse zur Wirksamkeit beendet werden. Es wurde keine Adjustierung des Signifikanzniveaus vorgenommen.</p> |
| 8 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| 8a | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Nach einer Screening-Phase wurden Patienten im Verhältnis 1:1 zu Maralixibat und Placebo randomisiert und einer von zwei Behandlungsgruppen zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte auf Basis einer computer-generierter Randomisierungsliste und mittels interaktiver Antwort-Technologie (interactive response technology, IRT). |
| 8b | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Die Randomisierung in der PFIC-Hauptkohorte wurde nach Subkohorten (PFIC1, PFIC3, andere) stratifiziert. Geschwister wurden in einer verblindeten Weise demselben Behandlungsarm zugeteilt. |
| 9 | <p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p> | Die Zuteilung der Behandlung erfolgte verdeckt mittels interaktiver Antwort-Technologie (interactive response technology, IRT). |
| 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? | Die Randomisierung wurde durch den Studienstatistiker computer-generiert erstellt. Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen erfolgte mittels interaktiver Antwort-Technologie (interactive response technology, IRT). |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| 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? | Die Studie wurde doppel-blind durchgeführt, die Patienten und das Studienpersonal waren verblindet. |
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | Das Placebo wurde so erstellt, dass es von Maralixibat nicht unterscheidbar war, um die Verblindung zu gewährleisten. |
| 12 | Statistische Methoden | |
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | <p>Primärer Endpunkt Metrische Analyse mittels MMRM zur Schätzung der LS-Mittelwertdifferenz der Behandlungsgruppen und dem Test auf signifikante Unterschiede.</p> <p>Sekundäre Endpunkte Metrische Analyse mittels MMRM zur Schätzung der LS-Mittelwertdifferenz der Behandlungsgruppen und dem Test auf signifikante Unterschiede für metrische Endpunkte. Binäre Endpunkte werden als Häufigkeiten pro Behandlungsgruppe dargestellt. Behandlungseffekte wurden mit Bernards exaktem Test getestet.</p> <p>Sicherheit / Verträglichkeit Darstellung mittels deskriptiver Statistik</p> |
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | <p>Die Analysen der nt-BSEP-Kohorte wurden für die PFIC-Hauptkohorte wiederholt.</p> <p>Zudem wurden für den primären und wichtige sekundäre Endpunkte Subgruppenanalysen durchgeführt für die Subgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Region • Alter zu Baseline • Geschlecht • Ethnische Herkunft • Baseline sBA • Baseline UDCA Verwendung • Baseline Rifampicin Verwendung • BSEP Typ der nt-BSEP Kohorte (BSEP1, BSEP2) <p>Für jegliche UE gesamt und per PT und SOC wurden folgende Subgruppenanalysen explorativ berechnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter zu Baseline • Geschlecht • Geschlecht |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | | • Ethnische Herkunft |
| Resultate | | |
| 13 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | Eine Darstellung des Patientenflusses findet sich in der Abbildung im Anschluss an diese Tabelle. |
| 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 | <p>Gesamte Studienpopulation</p> <p>a) Gesamt: n = 93; MRX: n = 47; Placebo: n = 46 b) Gesamt: n = 93; MRX: n = 47; Placebo: n = 46 c) Gesamt: n = 93; MRX: n = 47; Placebo: n = 46</p> <p>PFIC Hauptkohorte</p> <p>a) Gesamt: n = 64; MRX: n = 33; Placebo: n = 31 b) Gesamt: n = 64; MRX: n = 33; Placebo: n = 31 c) Gesamt: n = 64; MRX: n = 33; Placebo: n = 31</p> <p>nt-BSEP-Kohorte</p> <p>a) Gesamt: n = 31; MRX: n = 14; Placebo: n = 17 b) Gesamt: n = 31; MRX: n = 14; Placebo: n = 17 c) Gesamt: n = 31; MRX: n = 14; Placebo: n = 17</p> |
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | <p>Gesamte Studienpopulation</p> <p>Abbruch der Studie wegen UE MRX: n = 1 Placebo: n = 0</p> <p>Lebertransplantation MRX: n = 1 Placebo: n = 0</p> <p>Einverständnis zurückgezogen MRX: n = 1 Placebo: n = 3</p> <p>Erkrankungsprogression MRX: n = 0 Placebo: n = 1</p> <p>PFIC Hauptkohorte</p> <p>Abbruch der Studie wegen UE MRX: n = 0 Placebo: n = 0</p> <p>Lebertransplantation MRX: n = 0 Placebo: n = 0</p> <p>Einverständnis zurückgezogen MRX: n = 1</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|------------------------------|--|---|
| | | Placebo: n = 2 Erkrankungsprogression MRX: n = 0 Placebo: n = 1 nt-BSEP Kohorte Abbruch der Studie wegen UE MRX: n = 0 Placebo: n = 0 Lebertransplantation MRX: n = 0 Placebo: n = 0 Einverständnis zurückgezogen MRX: n = 1 Placebo: n = 1 Erkrankungsprogression MRX: n = 0 Placebo: n = 1 |
| 14 | Aufnahme / Rekrutierung | |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Am 09.07.2019 wurde der erste Patient in die Studie aufgenommen. Die weiteren Patienten wurden dann laufend in die Studie aufgenommen. Die geplante Beobachtungsdauer pro Patient lag bei 26 Wochen und einem 7-Tage-Follow-up für die Patienten, die nicht in die Langzeitbeobachtungsstudie MRX-503 eingeschlossen wurden. Der letzte Patient beendete die Studie am 01.09.2022. |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Die Studie wurde wie geplant beendet. |
| a: nach CONSORT 2010. | | |
| | | |

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Abbildung 4-19: Patientenfluss der klinischen Studie MRX-502

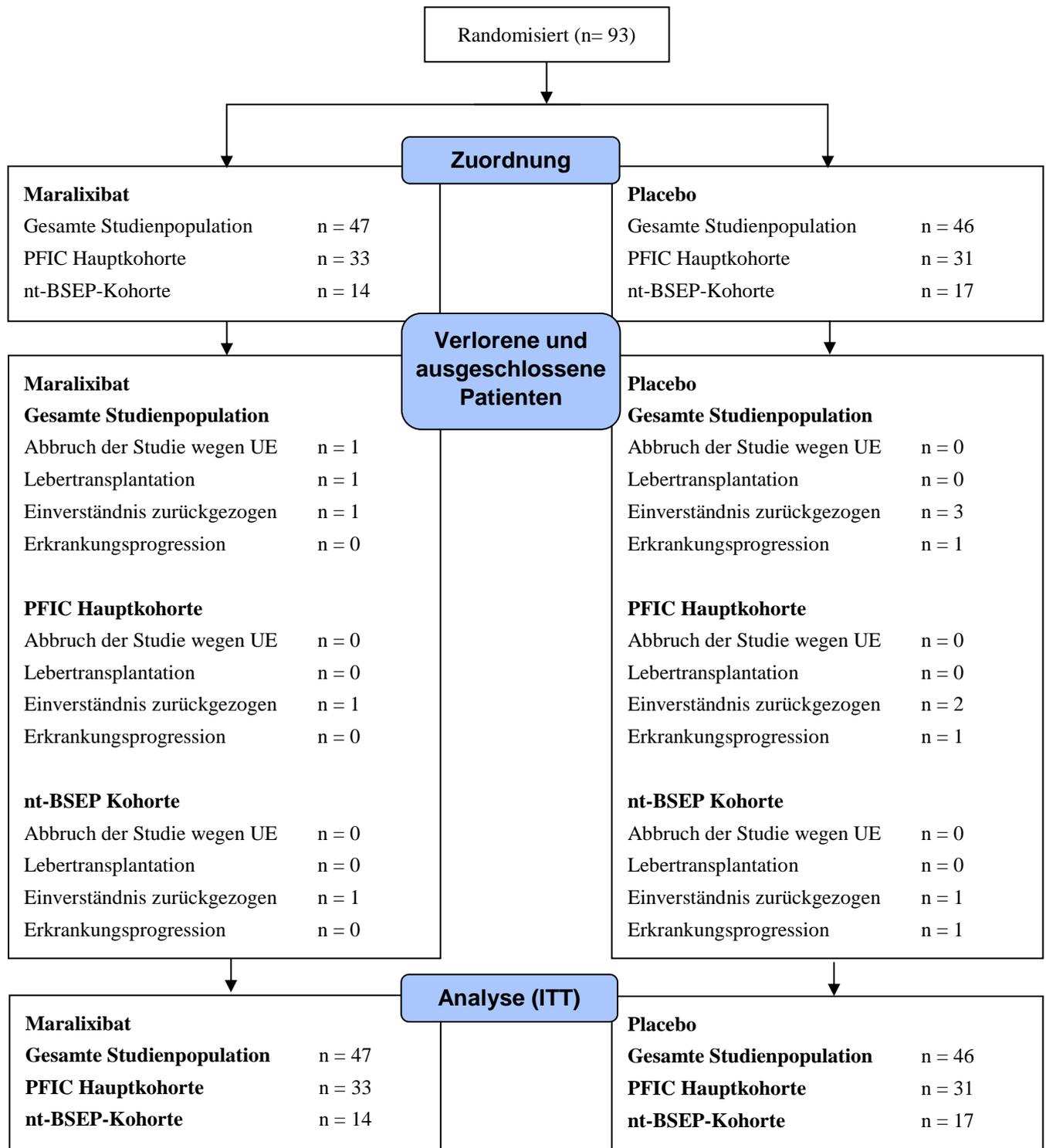


Tabelle 4-116 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MRX-801

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|----------------------------------|---------------------------|---|
| Titel und Zusammenfassung | | |
| 1 | Titel und Zusammenfassung | <p>Titel: MRX-801: 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</p> <p>Bei der Studie MRX-801 handelt es sich um eine einarmige, offene Studie der Phase 2 zur Evaluierung der Sicherheit und Wirksamkeit von Maralixibat in Kindern im Alter unter 12 Monaten mit einem Alagille-Syndrom oder einer PFIC. Mindestens 6 Patienten pro Kohorte sollten eingeschlossen werden.</p> |
| Einleitung | | |
| 2 | Hintergrund/ Rationale | <p>Hintergrund und Rationale der Studie war die Sammlung von Daten von Patienten mit dem Alagille-Syndrom oder PFIC im Alter unter 12 Monaten mit Maralixibat Behandlung.</p> <p>MRX-801 war eine einarmige Studie, die die Sicherheit und Wirksamkeit von Maralixibat in dieser vulnerablen Population untersuchen sollte. Es wurde ein einarmiges Design verwendet, weil eine Placebokontrolle ethisch nicht durchführbar war.</p> |
| 3 | Zielsetzungen | Das Ziel dieser prospektiven, offenen Phase-2-Studie war die Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung von Patienten im Alter unter 12 Monaten mit Maralixibat in den Indikationen Alagille-Syndrom und PFIC. |
| Methoden | | |
| 4 | Studiendesign | <p>MRX-801 ist eine offene, multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Maralixibat (MRX) bei der Behandlung von Säuglingen (< 12 Monate) mit cholestaticen Lebererkrankungen (PFIC oder ALGS).</p> <p>Die Studie ist in folgende Abschnitte unterteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening (bis zu 4 Wochen) • Dosisescalation (Woche 1–6) • Erhaltungsphase (Woche 7–13) • Langzeitphase (mind. bis zu einem Alter von 12 Monaten) <p>Sobald ein Alter von ≥ 12 Monaten erreicht ist, verbleiben die Teilnehmenden in der Langzeitphase, bis einer der folgenden Fälle eintritt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Berechtigung zur Teilnahme an einem erweiterten Zugangsprogramm. • Kommerzielle Verfügbarkeit des Medikaments. |

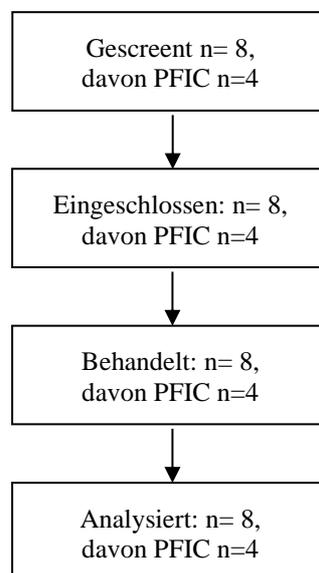
| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------------------|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Sponsor stellt das Programm ein. |
| 5 | Rahmen | <p>Die Studie MRX-801 ist eine multizentrische, prospektive, einarmige Studie der Phase 2 zur Evaluierung der Sicherheit und Wirksamkeit von Maralixibat in Kindern im Alter unter 12 Monaten in den Indikationen Alagille-Syndrom und PFIC. Die Studie wurde in 15 Studienzentren in den USA, Großbritannien, Frankreich, Belgien und Polen durchgeführt und begann im September 2021. Die Datenerhebung und -auswertung folgte einem a priori definierten statistischen Analyseplan (SAP).</p> |
| 6 | Ein- und Ausschlusskriterien | <p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Personen im Alter von unter 12 Monaten (mind. 3 mussten unter 9 Monate sein). - Gestationsalter ≥ 36 Wochen bei Geburt. Für Kinder, die mit einem Gestations-alter zwischen 32 und 36 Wochen geboren werden, ist ein postmenstruelles Alter von ≥ 36 Wochen erforderlich. - Körpergewicht $\geq 2,5$ kg. - ALGS-Diagnose basierend auf definierten diagnostischen Kriterien (siehe Anhang). - Nachweis einer Cholestase (durch eines oder mehrerer der folgenden Kriterien): <ul style="list-style-type: none"> o Gesamt-sBA $> 2 \times$ ULN für das betreffende Alter. o Konjugiertes Bilirubin > 1 mg/dl. o Mangel an fettlöslichen Vitaminen, der nicht durch andere Ursachen erklärbar ist. o GGT $> 3 \times$ ULN für das betreffende Alter. o Hartnäckiger Juckreiz (Pruritus), der nur durch eine Lebererkrankung erklärbar ist. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chronische Diarrhö, die eine ständige intravenöse Flüssigkeits- oder Nahrungs-zufuhr erfordert. - Chirurgische Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs. - Vorherige Lebertransplantation oder Lebertransplantation dringend erforderlich. - Dekompensierte Leberzirrhose (INR $> 1,5$ [unresponsiv zur Vitamin-K-Therapie], Albumin $< 3,0$ g/dl, Vorgeschichte oder Vorhandensein von klinisch signifikantem Aszites, Varizenblutung und/oder Enzephalopathie). - ALT oder Gesamtbilirubin im Serum $> 15 \times$ ULN. - 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, |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | einschließlich Gallensalz-Metabolismus im Darm (z. B. entzündliche Darmerkrankungen). - Lebermasse in der Bildgebung mit Verdacht auf ein hepatozelluläres Karzinom. |
| 7 | Variablen (Zielgrößen, Expositionen, Prädiktoren, mögliche Störfaktoren und Effektmodifikatoren, ggf. Diagnose-kriterien) | Primärer Endpunkt Sicherheit (UE) und Verträglichkeit. Sekundäre Endpunkte • Nüchtern-sBA-Level zu Woche 13 • Veränderung der Leberwerte ALT, AST und Bilirubin • Veränderung der fettlöslichen Vitamine • Pharmakokinetik Explorative Endpunkte • Pruritus gemessen mittels ItchRO • Pruritus gemessen mittels klinischer Kratzskala • Wachstum (Größe, Gewicht, Körpermaße) • Nutzung des Gesundheitssystems (z. B. Hospitalisierungen) • Belastung der betreuenden Personen über Fehltag bei der Arbeit |
| 8 | Datenquellen/ Messmethoden | Individuelle Patientendaten aus Studie MRX-801. |
| 9 | Bias | Die Studie war einarmig. Angesichts der vulnerablen Population der Kinder im Alter unter 12 Monaten war eine Durchführung als kontrollierte Studie nicht vertretbar. Die Studie wurde nach ICH- und GCP-Richtlinien durchgeführt. |
| 10 | Studiengröße | Gescreent gesamt: N = 8 Eingeschlossen: N = 8 Intervention: N = 8 |
| 11 | Quantitative Variablen | Primärer Endpunkt Sicherheit (UE) und Verträglichkeit. Sekundäre Endpunkte • Nüchtern-sBA-Level zu Woche 13 • Veränderung der Leberwerte ALT, AST und Bilirubin • Veränderung der fettlöslichen Vitamine • Pharmakokinetik Explorative Endpunkte • Pruritus gemessen mittels ItchRO • Pruritus gemessen mittels klinischer Kratzskala • Wachstum (Größe, Gewicht, Körpermaße) • Nutzung des Gesundheitssystems (z. B. Hospitalisierungen) • Belastung der betreuenden Personen über Fehltag bei der Arbeit |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|-----------------------|--|
| 12 | Statistische Methoden | Im Allgemeinen wurden kontinuierliche Variablen mit Hilfe deskriptiver Statistik zusammengefasst, wie der Anzahl vorhandener Beobachtungen, Mittelwert, Median, Standardabweichung, sowie Minimum und Maximum. Kategoriale Variablen wurden nach Häufigkeit und prozentualen Anteilen zusammengefasst. |
| Ergebnisse | | |
| 13 | Studienteilnehmer | Siehe Flow-Chart |
| a: nach STROBE 2008 [42] b: CSR Studie MRX-801 [41] Abkürzungen: ¹⁸ F-DOPA: [¹⁸ F]Fluorodopamin; 5-HIAA: 5-Hydroxyindolylessigsäure; AADC: Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase; AAV2: Adeno-assoziiertes Virusvektor; AIMS: Alberta Infant Motor Scales; Bayley-III: Bayley Scales of Infant Development - Dritte Ausgabe; CT: Computertomografie; DDC: Dopa-Decarboxylase(-Gen); hAADC: humane Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase; HVA: Homovanillinsäure; L-DOPA: L-3,4-Dihydroxyphenylalanin; MRT: Magentresonanztomografie; OD: Optische Dichte; PDMS-2: Peabody Developmental Motor Scales – Zweite Ausgabe; vg: Vektorgenome | | |

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart dar.

Abbildung 4-20: Patientenfluss der Studie MRX-801.



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. Quellenspezifische 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 4-117 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MRX-502

Studie: _____ **MRX-502** _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genauere Benennung der Quelle | Kürzel |
|---|--------|
| Finaler CSR [31] | A |
| Studienregister-/Studienergebnisdatenbank-Eintrag: ClinicalTrials.gov: NCT03905330 [32] EU Clinical Trials Register: 2019-001211-22 [33] WHO ICTRP: NCT03905330 [34] PharmNet.Bund: 2019-001211-22 [35] | B |
| Publikationen: Miethke 2024 [36] | C |

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 MRX-502 ist eine doppel-blinde, randomisierte, placebo-kontrollierte Phase 3 Studie

A, B, C

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nach einer Screening-Phase wurden Patienten im Verhältnis 1:1 zu Maralixibat und Placebo randomisiert und einer von zwei Behandlungsgruppen zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte auf Basis einer computer-generierter Randomisierungsliste und mittels interaktiver Antwort-Technologie (interactive response technology, IRT).

Die Randomisierung in der PFIC-Hauptkohorte wurde nach Subkohorten (PFIC1, PFIC3, andere) stratifiziert. Geschwister wurden in einer verblindeten Weise demselben Behandlungsarm zugeteilt.

A

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 erfolgte verdeckt mittels interaktiver Antwort-Technologie (IRT). Der Randomisierungscode wurde jedem Patienten in der Reihenfolge des Einschlusses zugewiesen und die Patienten erhielten die Prüfpräparate, die mit demselben Code gekennzeichnet waren.

A

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 Phase verblindet. Maralixibat und Placebo waren vom Erscheinungsbild identisch.

A

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 Phase verblindet. Maralixibat und Placebo waren vom Erscheinungsbild identisch.

A

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben 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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) 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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie MRX-502 ist eine randomisierte Placebo-kontrollierte Studie. 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. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

A, B, C

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 Phase verblindet.

A

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 alle Patienten der Sicherheitspopulation der PFIC-Hauptkohorte eingeschlossen, 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

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

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: Pruritus _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren während der randomisierten Phase verblindet.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden in alle Analysen mindestens 95% der ITT Population der PFIC-Hauptkohorte eingeschlossen. 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

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie MRX-502 ist eine 26-wöchige randomisierte Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie. Die Studie wurde doppel-blind durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene 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 Phase verblindet.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Behandlungsgruppen wurden 32 von 33 (97%) bzw. 31 von 31 (100%) der Patienten in die Analysen eingeschlossen, damit ist das ITT-Prinzip 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

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie MRX-502 ist eine 26-wöchige randomisierte Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie. Die Studie wurde doppel-blind durchgeführt. In den Behandlungsgruppen wurden 32 von 33 (97%) bzw. 31 von 31 (100%) der Patienten in die Analysen eingeschlossen, damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____ **Morbidität: Eindruck des Schweregrads** _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren während der randomisierten Phase verblindet.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Behandlungsgruppen wurden 30 von 33 (91%) bzw. 29 von 31 (94%) der Patienten in die Analysen eingeschlossen. Damit sind weniger als 95% aber mehr als 70% der Patienten der ITT Population in die Analysen eingeschlossen.

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 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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie MRX-502 ist eine 26-wöchige randomisierte Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie. Die Studie wurde doppel-blind durchgeführt. In den Behandlungsgruppen wurden 30 von 33 (91%) bzw. 29 von 31 (94%) der Patienten in die Analysen eingeschlossen. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert. Insgesamt wird wegen der Einschränkungen bei der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als hoch eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____ Gesundheitsbezogene Lebensqualität _____

1. Verblindung der Endpunkterheber ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren während der randomisierten Phase verblindet.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Behandlungsgruppen wurden 29 von 33 (88%) bzw. 29 von 31 (94%) der Patienten in die Analysen eingeschlossen. Damit sind weniger als 95% aber mehr als 70% der Patienten der ITT Population in die Analysen eingeschlossen.

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

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie MRX-502 ist eine 26-wöchige randomisierte Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie. Die Studie wurde doppel-blind durchgeführt. In den Behandlungsgruppen wurden 29 von 33 (88%) bzw. 29 von 31 (94%) der Patienten in die Analysen eingeschlossen. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert. Insgesamt wird wegen der Einschränkungen bei der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als hoch 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 Phase verblindet.

A

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 jede Studienphase alle Patienten der Sicherheitspopulation eingeschlossen, 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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie MRX-502 ist eine 26-wöchige randomisierte Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie. Die Studie wurde doppel-blind durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-118 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MRX-801

Studie: _____ **MRX-801** _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genauere Benennung der Quelle | Kürzel |
|--|--------|
| Finaler CSR [41] | A |
| Studienregister-/Studienergebnisdatenbank-Eintrag: | B |
| Clinicaltrials.gov: NCT04729751 [37] | |
| EU Clinical Trials Register: 2020-004628-40 [38] | |
| WHO ICTRP: NCT04729751 [39], 2020-004628-40 [40] | |

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 MRX-801 ist eine offene, einarmige Phase 3 Studie

A, B

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie MRX-801 wurde einarmig durchgeführt.

A

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:

Die Studie MRX-801 wurde einarmig durchgeführt. Ein Vergleich wurde nicht durchgeführt.

A3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie MRX-801 wurde offen durchgeführt.

A**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie MRX-801 wurde offen durchgeführt.

A4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben 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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) 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**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie MRX-801 ist eine offene, einarmige klinische Studie. Auf Studienebene liegt ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ebenfalls als hoch eingestuft.

A, B**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

Endpunkt: _____ Gesamtüberleben _____

5. Verblindung der Endpunkterheber ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie MRX-801 wurde offen durchgeführt.

A**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse wurden alle Patienten der Sicherheitspopulation eingeschlossen, das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt.

A**7. 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

8. 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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie MRX-801 ist eine offene, einarmige klinische Studie. Auf Studienebene liegt ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ebenfalls als hoch eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____ Morbidität: Pruritus _____

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie MRX-801 wurde offen durchgeführt.

A

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden in alle Analysen mindestens 95% der ITT Population eingeschlossen. Das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt.

A

7. 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

8. 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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie MRX-801 ist eine offene, einarmige klinische Studie. Auf Studienebene liegt ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ebenfalls als hoch eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____ Unerwünschte Ereignisse _____

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie MRX-801 wurde offen durchgeführt.

A

6. 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 jede Studienphase alle Patienten der Sicherheitspopulation eingeschlossen, das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt.

A

7. 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

8. 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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie MRX-801 ist eine offene, einarmige klinische Studie. Auf Studienebene liegt ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ebenfalls als hoch eingestuft.

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: endpunkübergreifend; 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:
