



Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Maralixibat (D-1087)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. Dezember 2024
von 10:00 Uhr bis 11:02 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Mirum Pharmaceuticals International B.V.:**

Herr Kolb

Frau Dr. Schön

Herr Dr. Schwenke

Herr Prof. Dr. Neubauer

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS):**

Herr Prof. Dr. Lohse

Angemeldete Teilnehmende der **Kinderklinik der MHH; Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Lebertransplantation:**

Frau PD Dr. Pfister

Angemeldeter Teilnehmender des **Klinikums der LMU; Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie & Ernährung:**

Herr PD Dr. Lurz

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Dr. Falk Pharma GmbH:**

Herr Wittmann

Herr Erschig

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Ipsen Pharma GmbH:**

Frau Dumhard

Frau Weikl

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Montag, Anhörungstag. Ich begrüße Sie ganz herzlich zur ersten Anhörung. Wir sprechen über den Wirkstoff Maralixibat, angewendet in Fällen progressiver familiärer interhepatischer Cholestase bei Patientinnen und Patienten ab dem Alter von drei Monaten. Es ist ein Orphan, deshalb ist die Basis der Anhörung neben dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers die Dossierbewertung des G-BA vom 1. November dieses Jahres. Wir haben Stellungnahmen bekommen, zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Mirum Pharmaceuticals International, dann von weiteren pharmazeutischen Unternehmern, hier namentlich Dr. Falk Pharma GmbH und Ipsen Pharma, von der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und als Kliniker von Herrn Dr. Lurz, Stellvertretender Leiter der Abteilung für Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung an der Kinderklinik der Ludwig-Maximilians-Universität, von Frau Dr. Pfister, Klinik für pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen an der Kinderklinik der Medizinischen Hochschule Hannover und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss der guten Ordnung folgend zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Mirum Pharmaceuticals International müssten anwesend sein Herr Kolb, Frau Dr. Schön, Herr Dr. Schwenke und Herr Professor Dr. Neubauer, für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten Herr Professor Dr. Lohse, für die Kinderklinik der MHH; Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Lebertransplantation Frau PD Dr. Pfister, für das Klinikum der LMU; Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie & Ernährung Herr PD Dr. Lurz – er fehlt –, für Dr. Falk Pharma Herr Wittmann und Herr Erschig, für Ipsen Pharma Frau Dumhard und Frau Weikl sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, in den Wirkstoff und die Bewertung zur Dossierbewertung einzuführen, danach starten wir die übliche Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer?

Herr Kolb (Mirum Pharmaceuticals): Das mache ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Kolb (Mirum Pharmaceuticals): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die freundliche Begrüßung und die Gelegenheit, einleitende Worte zum Wirkstoff Maralixibat in der Behandlung der progressiven familiären interhepatischen Cholestase, kurz PFIC, bei Patientinnen und Patienten ab dem Alter von drei Monaten an Sie zu richten. Zunächst stelle ich Ihnen gerne das Mirum-Team vor, das heute mit mir anwesend ist. Da wäre erstens Frau Dr. Schön für medizinische Fragestellungen, zweitens Herr Dr. Schwenke zu methodischen und statistischen Aspekten und drittens Herr Professor Neubauer für gesundheitsökonomische Fragestellungen. Mein Name ist Patrick Kolb. Ich bin der Geschäftsführer von Mirum Pharmaceuticals für Deutschland, Österreich und die Schweiz.

Maralixibat ist dem G-BA bereits aus der Nutzenbewertung zum Alagillesyndrom bekannt. Heute sprechen wir über Maralixibat im Kontext der Erweiterung des Therapiegebietes zur Behandlung einer weiteren schwerwiegenden Lebererkrankung, der PFIC. Dabei möchte ich den Fokus auf drei Themen legen: erstens auf die Schwere der Erkrankung, zweitens auf die

vorliegende hochwertige Evidenz für Maralixibat und drittens auf die beträchtlichen patientenrelevanten Vorteile von Maralixibat.

Erstens zur Schwere der Erkrankung: Die progressive familiäre interhepatische Cholestase, kurz PFIC, ist eine sehr seltene, schwerwiegende, erblich bedingte Lebererkrankung. Sie manifestiert sich bereits früh im Neugeborenen- bis Kleinkindalter, führt zu erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität und hat verheerende langfristige Folgen. Die Cholestase führt zu einer progressiven Leberschädigung, die ultimativ zum Leberversagen führt und die Mortalität erhöht. Häufig ist bei diesen Patienten eine Lebertransplantation notwendig. PFIC äußert sich außerdem in einer starken Symptomatik. Insbesondere der schwerwiegende, quälende und unstillbare Juckreiz ist für die Patienten und ihre Eltern und betreuenden Personen besonders belastend. Der Juckreiz geht mit blutigen Wunden, Schlafstörungen, Verzweiflung und Hilflosigkeit einher. Zusätzlich leiden diese Patienten unter gravierenden Wachstums- und Gedeihstörungen.

Wie schwerwiegend die Erkrankung ist, zeigt sich auch in der Häufigkeit der Lebertransplantation. Die PFIC macht 10 bis 15 Prozent der Indikation zur Lebertransplantation bei Kindern aus – trotz der extremen Seltenheit der Erkrankung. Dabei erfolgt die Indikation für eine Lebertransplantation häufig schon aus den schweren klinischen Symptomen, besonders dem cholestatischen Pruritus, selbst wenn noch keine Lebererkrankung im Endstadium vorliegt.

Zweitens zur hochwertigen Evidenz für Maralixibat: Mit dem IBAT-Inhibitor Maralixibat steht diesen Patientinnen und Patienten jetzt eine weitere zielgerichtete, effektive und verträgliche Therapie zur Verfügung. Dabei umfasst die Zulassung von Maralixibat Säuglinge bereits ab dem dritten Lebensmonat und stellt für diese sehr jungen Patienten die einzige zugelassene Therapie dar. Für die Nachweise der Wirksamkeit und Sicherheit liegt für Maralixibat hochwertige Evidenz mit der Evidenzstufe 1b aus der multizentrischen, randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie mit dem Namen MARCH-PFIC vor. Bei MARCH-PFIC handelt es sich um die größte Zulassungsstudie mit der breitesten PFIC-Population in diesem Anwendungsgebiet. Ergänzt wird diese Evidenz für Säuglinge durch eine einarmige Studie Phase II mit dem Namen RISE.

Drittens zu den beträchtlichen patienten relevanten Vorteilen von Maralixibat: Maralixibat zeigt in zahlreichen Morbiditätsendpunkten deutliche Effekte. Besonders hervorzuheben sind an dieser Stelle die patientenrelevanten Vorteile von Pruritus und in der körperlichen Entwicklung. Beim Pruritus sind diese Vorteile unmittelbar spürbar und lindern die Krankheitslast beträchtlich. Maralixibat zeigt hier ein schnelles und lang anhaltendes Ansprechen sowie relevante Vorteile gegenüber Placebo. In der Dossierbewertung hat der G-BA diese Vorteile gewürdigt und bestätigt unsere Sicht, dass Maralixibat den pädiatrischen Patienten einen deutlichen Mehrwert in der PFIC-Therapie bringt.

Neben der Würdigung der Vorteile wurden einige Kritikpunkte aufgeführt, die wir in unserer schriftlichen Stellungnahme adressiert haben. Um Redundanzen zu vermeiden, möchte ich nur einen Punkt aufgreifen: Wir haben die Analyse für die relevanten Endpunkte ebenfalls für die vom G-BA geforderte Betrachtung der Gesamtpopulation durchgeführt. Dabei zeigen sich durchgängige konsistente Effekte zu der im Dossier dargestellten PFIC-Hauptkohorte. Dadurch werden die Vorteile in den patientenrelevanten Endpunkten in der Gesamtpopulation bestätigt. Auch hier stellen die Ergebnisse in den Sicherheitsendpunkten die positiven Effekte nicht infrage.

In der Gesamtschau möchte ich festhalten: Maralixibat hat einen wichtigen Stellenwert bei der Behandlung der PFIC bei Patientinnen und Patienten ab drei Monaten. In hochwertigen Studien konnten beträchtliche Vorteile in patientenrelevanten Endpunkten der Morbidität gezeigt werden, die zu einer wichtigen, spürbaren und lang anhaltenden Verbesserung für Patienten und Patientinnen führt. – Wir freuen uns auf die Diskussion mit Ihnen und stehen für Ihre Fragen zur Verfügung. Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kolb, für diese Einführung. Ich habe zunächst drei Fragen an die Kliniker. Wir haben gerade gehört, dass wir hier die Studie MARCH-PFIC haben. Für mich stellt sich die Frage, ob die in der Studie erhobenen Daten auf die Population, über die wir heute sprechen, also die ganz kleinen Kinder, übertragbar sind. In der Studie waren Teilnehmende bis zu einem Alter von 18 Jahren eingeschlossen, wobei Patienten und Patienten mehrheitlich unter sechs Jahre alt waren. Der Altersmedian lag bei drei Jahren und in der Kontrollgruppe bei 3,6 Jahren. Die Frage ist: Würden Sie sagen, dass man das, was wir hier gesehen haben, auf die ganz kleinen Kinder übertragen kann?

Dann würde mich interessieren, ob Sie in Abhängigkeit der der Erkrankung zugrunde liegenden Mutationen Unterschiede in der Wirksamkeit erwarten würden?

Wir haben gesehen, dass in der Studie sehr hoch dosiert wurde. Im Prinzip wurde die doppelte Dosis dessen verabreicht, was in der Fachinformation für die Kinder unter fünf Jahren aufgrund des Propylenglycolgehaltes als Maximaldosis vorgesehen ist. Würden Sie die in der Studie verabreichte Dosierung auf den realen Versorgungskontext für übertragbar ansehen oder nicht? Das ist doch schon ein relevanter Unterschied.

Das sind die drei Fragen, die ich am Anfang hätte, zum einen Gesamtpopulation, Altersdurchschnitt drei Jahre, haben wir damit möglicherweise eine übertragbare Evidenz auch für die kleinen Kinder, dann die Mutationen und die Unterschiede und die Dosierung. Ich sehe als erstes Frau Dr. Pfister, die sich gemeldet hat.

Frau PD Dr. Pfister (Kinderklinik der MHH, Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Lebertransplantation): Vielleicht zur Altersfrage: Die PFIC ist eine heterogene Gruppe von verschiedenen genetischen Erkrankungen. Aktuell sind nach OMIM 13 Typen definiert, es wird aber noch mehr Erkrankungen geben. Je nachdem, welcher PFIC-Typ es ist, manifestiert sich das teilweise schon in den ersten Lebenswochen. Die schwer erkrankten Kinder sind die, die praktisch mit einer neonatalen Cholestase und Gelbsucht geboren werden. Dann gibt es, je nachdem, welche PFIC-Typen das sind, auch Manifestationen im Kindergarten- und Schulalter, aber dieser schwere Phänotyp, das sind die Säuglinge. In der MARCH-Studie waren die verschiedenen PFIC-Typen alle zusammengefasst. Von daher ist das schon für kleine Kinder relevant. Auch der Leberumbau mit den Problemen Juckreiz und Leberzirrhose entwickelt sich teilweise schon in den ersten Lebensmonaten. Die Jüngsten werden bereits im ersten Lebensjahr transplantationspflichtig.

Dann hatten Sie nach den Varianten gefragt: Es ist das Therapieprinzip bei Maralixibat, dass Gallensäuren, die im Darmlumen sind, an der Rückresorption praktisch blockiert werden. Die Voraussetzung für eine Wirksamkeit ist somit, dass Gallensäuren in das Darmlumen ausgeschieden werden. Damit ist denkbar, dass komplett trunkierende Varianten, also Varianten, bei denen kein Protein gebildet wird und damit kein Gallensäurekanal da ist, im Prinzip nicht ansprechen, aber alle anderen Varianten.

Sie haben auch nach der Dosis gefragt. Da halten wir uns an die Fachinfo. Wir beginnen mit 285 pro Kilo einmal am Tag, und dann titrieren wir nach Wirksamkeit. Dann schauen wir nach ein paar Wochen, wie das Kind anspricht und würden gegebenenfalls nach oben titrieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Pfister. – Herr Professor Lohse, bitte.

Herr Prof. Dr. Lohse (DGVS): Frau Pfister hat das hervorragend zusammengefasst. Dem will ich nichts hinzufügen, außer den Aspekt der Dosierung für die Erwachsenen, die eigentlich aufgrund der bestehenden Daten nicht hinreichend zu beurteilen ist, weil so wenig große Kinder in der Studie dabei waren. Pragmatisch würde man die Dosierung beim Erwachsenen nach der Symptomlast orientieren, wahrscheinlich letztendlich auch in der Pädiatrie. Bisher ist die Datenlage die, dass die Symptomlast massiv verbessert wird, während wir nicht wissen, was der Einfluss auf den Fortgang der eigentlichen Lebererkrankung bis hin zur Transplantationspflichtigkeit wirklich bewirkt. Die Symptomlast würde man im Verlauf

beurteilen, danach die Dosierung pragmatisch vorgeben, was erheblichen Einfluss auf die ökonomischen Aspekte hätte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Lohse. – Jetzt habe ich Frau Bickel von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage zu der Population, die Sie ausgewertet haben. Die Fachberatung Medizin möchte die Gesamtpopulation sehen. Vielleicht können Sie mir sagen, welche Gründe für Sie als pharmazeutischen Unternehmer dafür gesprochen haben, dass die PFIC-Population ausgewertet wurde. Eine Klinikerin hat gerade gesagt, dass das möglicherweise darin begründet liegt, dass die Patienten, wenn sie diesen Gallensäuretransporter nicht haben, nicht ansprechen. Vielleicht können Sie sagen, was genau die PFIC-Population im Vergleich zur Gesamtpopulation ist und ob wirklich nur die herausgerechnet wurden, die möglicherweise nicht ansprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Mirum Pharmaceuticals): Es gibt in der Studie drei Populationen, die definiert sind: die Gesamtpopulation, die PFIC-Hauptkohorte und eine primäre Kohorte. Die primäre Kohorte ist ein kleiner Teil der PFIC-Kohorte. Deshalb haben wir die zwar ergänzend dargestellt, wie im CSR auch, aber unser Hauptfokus liegt auf der PFIC-Hauptkohorte. Das sind alle Patienten, die eine genetisch bestätigte PFIC-Mutation haben.

In der Gesamtpopulation gibt es noch 29 Patienten mehr. Wenn Sie erlauben, lese ich das kurz ab: Das sind Patienten mit Heterozygose, Patienten mit niedrigem oder fluktuierendem sBA, Patienten mit früherer Operationsbehandlung der PFIC oder auch Patienten ohne etablierte Variante, verknüpft mit der PFIC-Erkrankung. Weil noch nicht alle Mutationen genetisch bekannt sind, könnten auch welche dabei sein. In der Gesamtpopulation sind etwa 10 Prozent der Patienten, die eine Truncated-PFIC haben, das heißt genau die Variante, über die wir eben gesprochen haben.

Wir haben also sowohl im Studienreport als auch für die EMA – – Innerhalb des EPAR wurde die Gesamtpopulation immer nur ergänzend dargestellt. Deshalb haben wir uns im Dossier auf die PFIC-Hauptkohorte fokussiert und in der Stellungnahme die Ergebnisse der Gesamtpopulation nachgereicht. Man sieht sehr konsistente Ergebnisse, in der Tat zum Teil sogar etwas bessere Ergebnisse, sodass wir sagen können, es ist relativ egal, ob wir uns die PFIC-Hauptkohorte oder die Gesamtpopulation anschauen, an den Ergebnissen ändert es nichts.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schwenke. – Frau Bickel, Nachfrage?

Frau Bickel: Sie hatten gesagt, in der Gesamtpopulation sind 29 Patienten mehr. Sind das Patienten, die wahrscheinlich nicht ansprechen? Sie haben sie gerade definiert, aber das wissen wir jetzt nicht, oder?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Mirum Pharmaceuticals): Wir haben 29 Patienten mehr, verteilt auf die beiden Gruppen. Wir sehen, dass die Punktschätzer, die Ergebnisse für alle Endpunkte sehr konsistent sind. Das heißt, hier sehen wir genau die gleichen Ansprechraten, die gleichen Effekte wie in der PFIC-Kohorte. Es ist nicht so, dass diese 29 Patienten alle nicht ansprechen, weil dann die Effekte eigentlich heruntergehen müssten. Das tun sie aber nicht. Wir sehen da auch ein Ansprechen. Aber es sind Patienten, die im Zulassungsprozess außer Acht gelassen oder nur ergänzend dargestellt wurden und genauso auch im CSR. Deshalb haben wir es so im Dossier dargestellt. Aber Unterschiede sehen wir in den Daten nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schwenke. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ist diese PFIC-Kohorte prädefiniert gewesen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Mirum Pharmaceuticals): Ja, die war vordefiniert. Die Hauptpopulation war diese ganz kleine Kohorte. Diese PFIC-Hauptkohorte war auch definiert. Das war die zweite Population, und die Gesamtpopulation wurde rein deskriptiv ergänzend analysiert, aber auch präspezifiziert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, die Frage ist beantwortet. Okay. – Frau Teupen von der PatV, danach Frau Schultz vom GKV-SV. Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Wir haben eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Wir haben gehört, dass das Leitsymptom der Juckreiz ist. Sie haben mit verschiedenen Instrumenten den Schweregrad des Juckreizes bzw. den Eindruck des Schweregrades erhoben. In der Nutzenbewertung sind zum Teil insbesondere auch der CIS, PIS bzw. der EDQ nicht dargestellt worden, weil sich das in anderen Endpunkten oder Instrumenten widerspiegelt. Wie bewerten Sie das?

Wir hätten noch eine Frage zu den Schlafstörungen, die durchaus wichtig sind. Hier sagt die Nutzenbewertung, dass nur eine Teilpopulation für Kinder unter neun Jahren vorliegt. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen, oder haben Sie Daten dafür, die Sie eventuell nachreichen könnten? – Das wären zunächst unsere Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Teupen. Wer macht das für den pU? – Wieder Herr Dr. Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Mirum Pharmaceuticals): Der Pruritus ist das Haupt- und Leitsymptom. Deshalb wurde das in verschiedenen Varianten mit verschiedenen Fragebögen untersucht, zum einen durch den Betreuer über den CIC, zum anderen über den HRO, damit man alle Facetten des Pruritus erfasst, weil das, wie gesagt, das Hauptleitsymptom ist. Die Effekte über alle diese Fragebögen sind so konsistent und einheitlich, dass man in der Tat einen herausgreifen kann und immer zum gleichen Ergebnis kommt, nämlich diesem beträchtlichen Vorteil. Es ist wirklich relativ egal, welchen Fragebogen man sich nimmt. Bei den Fragebögen in der Studie ist es so, dass es eine Trennung zwischen Kindern über neun und unter neun Jahren gab. Die über neun Jahre konnten einen Fragebogen selbst ausfüllen, die unter neun Jahren nicht. Wir haben aber für alle Patienten die Fragebögen der Eltern oder der Betreuenden, muss man sagen. Mit den Betreuer-Fragebögen haben wir eine gesamte Analyse über alle Patienten hinweg, und hier sehen wir, wie gesagt, diese konsistenten Ergebnisse.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schwenke. – Frau Teupen?

Frau Teupen: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Schultz und anschließend Herr Fischer von der FB Med.

Frau Schultz: Wir haben gerade das Thema Pruritus thematisiert. Hier würde ich gleich meine erste Frage anknüpfen wollen. Von der anwesenden Fachgesellschaft bzw. den Klinikerinnen und Klinikern würde ich gern wissen, wie groß der Anteil der Patienten im Anwendungsgebiet, also der PFIC, ist, die keinen Pruritus aufweisen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Lohse, bitte.

Herr Prof. Dr. Lohse (DGVS): Null. Der Juckreiz ist eigentlich immer dabei.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Pfister.

Frau PD Dr. Pfister (Kinderklinik der MHH, Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Lebertransplantation): Vielleicht muss ich Ihnen das erst einmal kurz erläutern: So ein Säugling kratzt sich blutig, kontinuierlich schubbern die Kinder, auch wenn sie praktisch noch

ganz klein sind, auf der Unterlage, schreien schrill die ganze Nacht. Es kommt keiner zur Ruhe. Die Kinder können nicht schlafen. Sie haben Essstörungen, sie wachsen und gedeihen nicht. Dieser Juckreiz terrorisiert die ganze Familie. Deshalb sind wir auch so symptomorientiert. Das ist ein Riesenleid. Schlafentzug ist wirklich eine Foltermethode, und die Kinder haben teilweise blutige Effloreszenzen. Das ist recht eindrücklich. Der Juckreiz ist für die betroffenen Kinder ein Major-Symptom. Also das ist wirklich relevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Schultz?

Frau Schultz: Es gibt also eigentlich keine Patienten, die diese Erkrankung haben, die keinen Pruritus irgendwann aufweisen. Ist das richtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): So habe ich es verstanden.

Herr Prof. Dr. Lohse (DGVS): Das würde ich so sehen und gerne ergänzen: Juckreiz ist ein Schmerz. Das geht über Schmerzfasern. Die meisten dieser Patienten haben wirklich stärkste Schmerzen, wie Frau Pfister das gerade für die Säuglinge erläutert hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Die Frage war beantwortet, Frau Schulz.

Frau Schultz: Ja, vielen Dank. Ich würde gerne eine zweite Frage anschließen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Frau Schultz: Danke schön. Wir haben am Anfang die Dosierung thematisiert, die in der Studie nicht dem entspricht, was in der Fachinfo steht, gerade für die Kinder unter fünf Jahren. Ich würde gerne den pU fragen, wie er zu dieser Dosierung gekommen ist, warum in der Studie für die Kinder eine andere Dosierung als in der Fachinformation durchgeführt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer macht das für den pU? – Herr Dr. Schwenke, bitte.

Herr Dr. Schwenke (Mirum Pharmaceuticals): Es ist immer genau umgekehrt. Man startet erst mit der Studie und darauf basierend wird die Fachinformation definiert. Von daher wurde in der Studie eine Dosierung entsprechend der Vorinformation festgelegt. Die Dosierung wird in der Studie verwendet, und danach schaut man sich an, wie die Ergebnisse sind. In diesem Fall war es so, die Patienten unter fünf Jahren wurden im Regelfall auch zur höchsten Dosierung hochdosierte und anschließend bewertet, ob jeder Patient auch unter fünf Jahren auf die höchste Dosis titriert werden muss oder nicht.

Man sieht, dass das Ansprechen schon in den ersten Wochen, wo es noch in der Titrationsphase ist, stabil und konsistent ist, und auch, dass die Reduktion der sBA, der Säuren, die man als Surrogatparameter sehen kann, schon ab der ersten Messung so weit herunter und auf einem Plateau ist, dass man bei der Wirksamkeit keine Einschränkungen zu erwarten hat. Auf der anderen Seite gibt es – Herr Hecken hat es am Anfang angesprochen – die Thematik mit dem Propylen, dass hier aus Sicherheitserwägungen, um mögliche Schäden zu vermeiden, von der EMA die halbe Dosierung als Dosierung für die unter Fünfjährigen festgelegt wurde, ohne dass man erwarten muss, dass die Wirksamkeit dadurch beeinträchtigt wird, zumindest wenn man sich die Verlaufskurven anschaut, die im Dossier sind, wo die Effekte wirklich sofort heruntergehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schwenke. – Frau Schultz?

Frau Schultz: Danke für Ihre Ausführungen dazu. Ich würde gern meine letzte Frage anschließen wollen, und zwar an die Fachgesellschaft bzw. die Klinikerinnen und Kliniker. Es ist eher eine grundsätzliche Frage, in welchem Alter die Symptome auftreten. Sie haben gesagt, dass das zwischen den Typen differenziert, aber darauf aufbauend, wie groß der Anteil der Patienten ist, die das Erwachsenenalter erreichen und weiterhin eine medikamentöse Therapie erhalten, oder auch im jugendlichen Alter. Vielleicht können Sie ausführen, wie da der Anteil ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte darauf antworten? Herr Lohse oder Frau Pfister?

Frau PD Dr. Pfister (Kinderklinik der MHH, Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Lebertransplantation): Vielleicht darf ich anfangen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau PD Dr. Pfister (Kinderklinik der MHH, Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Lebertransplantation): Man muss sagen, das sind alles seltene Erkrankungen. Das sind keine großen Patientenzahlen. Wir sind ein großes Zentrum und diagnostizieren einzelne Patienten pro Jahr – es geht hier nicht um eine große Patientengruppe –, und das sind sehr heterogene Krankheitsbilder. Die schwersten Phänotypen lernen wir in der Regel in den ersten Lebenswochen kennen. Die Kinder werden in der zweiten, dritten, vierten Lebenswoche mit einem sichtbaren Ikterus und den entsprechenden Problemen zugewiesen, teilweise schon mit Vitamin-K-Mangelblutung und solchen Dingen. Wir lernen aber auch Kinder in höheren Lebensmonaten oder Lebensjahren kennen. Es ist eine heterogene Klientel. Aber ich muss sagen, wir sind hier absolut im Bereich der seltenen Erkrankungen.

Wie viele werden erwachsen? Bisher muss man sagen, der Großteil derer, die wir in der Kinderklinik betreuen, ist transplantationspflichtig gewesen. Das heißt, die meisten Patienten, die wir bisher betreut haben, sind transplantiert und werden dann ins 18. Lebensjahr als Transplantpatienten gegeben. Von daher haben wir leider bisher keine große Anzahl an Patienten, die mit eigener Leber überlebt haben und erwachsen werden. Das wird im Bereich der Erwachsenen eine andere Klientel sein. Aber so sieht das bei uns aus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Pfister. – Herr Professor Lohse.

Herr Prof. Dr. Lohse (DGVS): Dennoch gibt es einzelne, die das Erwachsenenalter erreichen, insbesondere diejenigen, die eine Gallendiversionsoption hatten, was wahrscheinlich das chirurgische Äquivalent dessen ist, was wir hier als Medikament diskutieren. Es gibt durchaus Patienten, die ohne Lebertransplantation 30, 40 Jahre alt werden. Hinzu kommt, und insofern relativiere ich meine Antwort mit „null Patienten entwickeln Juckreiz“ ein wenig. Frau Pfister hat erläutert, dass das ein heterogenes Krankheitsbild ist, bei dem wahrscheinlich noch neue Mutationen hinzukommen werden. Wir diagnostizieren manche Fälle auch erst im Erwachsenenalter, die eine besonders milde Ausprägung und nicht zwangsläufig einen Juckreiz haben. Nach der jetzigen Datenlage würde man sagen, für diese Patienten gibt es keine Indikation, dieses Medikament oder sein Pendant schon einzusetzen. Dafür müsste man Daten abwarten, die auf den eigentlichen Krankheitsverlauf und nicht nur auf die Symptome zielen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lohse. Ich frage Frau Schultz, ob die Frage beantwortet ist.

Frau Schultz: Ihre Ausführungen waren sehr hilfreich. Haben Sie konkretere Zahlen, wie viele Patienten, die Sie gerade erwähnt haben, Herr Lohse, erwachsen bzw. erst dann entdeckt werden?

Herr Prof. Dr. Lohse (DGVS): Ich fürchte – das hat Frau Pfister erläutert – die Zahlen liegen nicht vor. Das hat auch mit unserer Dokumentation von Krankheitsbildern epidemiologisch in Deutschland zu tun, wie Sie wissen, sodass wir da keine zuverlässigen Zahlen haben. Das sind bisher sehr geringe Patientenzahlen, und es ist auch nicht zu erwarten, dass diese Zahl wesentlich ansteigen wird. Das ist zweistellig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lohse. – Herr Professor Neubauer vom pU dazu.

Herr Prof. Dr. Neubauer (Mirum Pharmaceuticals): Wir haben uns aus epidemiologischer Sicht auch einige Gedanken dazu gemacht. Wenn Sie ins Dossier schauen, sehen Sie, durch diese vielen verschiedenen Subtypen, die wieder verschiedene Genetiken haben, ist es einfach

eine sehr große Variabilität. Insgesamt ist es, wie klargeworden ist, eine sehr seltene Erkrankung, sodass wir da eine große Zufallsschwankung haben und uns schwer tun, die Sachen trotz guter Registerdaten gut greifbar zu machen. Aber es ist doch eine seltene Erkrankung, die im Kindesalter auftritt. COMP hat hier geschrieben „Most affected subtypes do not survive beyond 20 years of age“, aber natürlich mit eigener Leber. – Das insofern nur zur Einordnung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Neubauer. – Frau Schultz, sind Ihre Fragen jetzt beantwortet?

Frau Schultz: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich jetzt Herrn Fischer, anschließend Frau Bickel und Frau Teupen. Herr Fischer von der FB Med, bitte.

Herr Fischer: Ich habe zwei Fragen, eine an die Kliniker und eine an den pU. Vielleicht zuerst die Frage an die Kliniker: Wir haben schon über die Gesamtpopulation versus diese PFIC-Population, die eingeschränkte Population gesprochen. Aus der PFIC-Population sind solche ohne bekannte Variante oder ohne vorherige Operationen ausgeschlossen. Da ist meine Frage, weil man da vielleicht weniger Wirksamkeit erwartet: Wie wird damit in der Versorgung umgegangen? Wird bei diesen Patienten trotzdem erst einmal eine Therapie mit Maralixibat versucht? Oder sagt man generell, da erwartet man wenig, deshalb macht man das erst gar nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Fischer. Wer möchte antworten? Herr Lohse oder Frau Pfister? – Frau Pfister, bitte.

Frau PD Dr. Pfister (Kinderklinik der MHH, Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Lebertransplantation): Wir machen grundsätzlich genetische Diagnostik. Wenn uns die Kinder zugewiesen werden, schließen wir erst einmal andere Sachen aus, Gallengangatresie usw. Es ist ein breites Feld, was ein neonataler Ikterus sein kann. Es gibt viele Differenzialdiagnosen. Das Erste ist, diese Sachen, die akute Konsequenzen haben, auszuschließen – beispielsweise braucht die Gallengangatresie eine spezifische Kasai-Operation –, auch Alpha-1-Antitrypsin-Mangel usw. Dann schauen wir, wie es den Kindern geht.

Wir machen bei uns immer eine hohe Genomdiagnostik. Wir schauen im ganzen Genom und haben die Hoffnung, dass wir neue Varianten finden und klassifizieren die genau. Wir würden nur dann einen Therapieversuch machen, wenn das Kind einen schwersten Juckreiz hat – Dinge wie Alpha-1-Gallengangatresie sind ausgeschlossen – und warten dann noch auf den Befund der Genetik. Ich würde sagen, 90 Prozent unserer PFIC-Patienten haben zum Therapiebeginn schon eine gesicherte genetische Diagnose. Nur sehr selten beginnen wir, bevor diese gesichert ist, und nehmen zeitgleich eine Genetik ab. Wenn das Kind nicht anspricht, wird das beendet. Wir machen einen maximalen Therapieversuch von wenigen Wochen, maximal drei Monate. Sonst würde die Therapie beendet, auch bei Nichtansprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Pfister. – Herr Professor Lohse.

Herr Prof. Dr. Lohse (DGVS): Ja, ergänzend: Völlig klar, wie Frau Pfister sagt, heutzutage gehört eine Sequenzierung zur Diagnostik dazu, und das ist zum Glück jetzt besser erstattungsfähig geworden. Insofern würden wir das grundsätzlich machen. Aber es gibt Patienten, die aufgrund einer Cholestase einen ausgeprägten Juckreiz haben, die keine genetische Diagnostik hat. Das ist ein Krankheitsbild, das wir mehr im Erwachsenenalter sehen, wo man aus pathophysiologischen Gründen, auch wenn es nicht in der Zulassung steht, diese Medikamentenklasse ausprobieren würde, aus der gleichen Überlegung, die die Grundlage für das jetzige Gespräch ist. Die Gallensäuren und die Cholestase sind die pathophysiologische Ursache des quälenden Juckreizes. Solange Gallensäuren in das Darmlumen sezerniert werden, kann ich mit diesen IBAT-Inhibitoren die Symptomatik mit hoher Wahrscheinlichkeit verbessern. Wie Frau Pfister sagt, würde man dann einen

Therapieversuch machen und wenn er eine deutliche symptomatische Besserung hat, das Medikament dort auch über die Zulassung hinaus einsetzen wollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lohse. – Herr Fischer wieder.

Herr Fischer: Wenn ich dazu eine kurze Rückfrage oder eine ergänzende Frage stellen darf: Im EPAR ist dazu ausgeführt, dass die Interpretation genetischer Testresultate nicht immer hundertprozentig ein vollständiges Fehlen eines BSEP-Proteins erlaubt. Wie trennscharf ist da die genetische Diagnostik überhaupt? Wie scharf kann man solche Patienten herausfiltern?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte antworten? – Frau Pfister, bitte.

Frau PD Dr. Pfister (Kinderklinik der MHH, Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Lebertransplantation): Das Wissen wächst sehr exorbitant. Vor zehn Jahren sind sie noch rein klinisch diagnostiziert worden. Es ist praktisch monatlich so, dass neue Varianten, neue Gene detektiert werden. Es gibt natürlich die ganz eindeutigen. Wir machen das nach ACMG-Kriterien, Klasse 4-, Klasse 5-Varianten. Da ist ganz klar beschrieben wie auch publiziert: Genotyp-, Phänotyp-Korrelation eindeutig. Das sind für uns die gesicherten. Dann gibt es eine Gruppe von diesen sogenannten VUS. Das heißt, Varianten jetzt noch unklarer Signifikanz. Da versuchen wir in einem großen Konsortium, vom BMBF gefördert funktionelle Untersuchungen zu machen. Wir forschen intensiv und versuchen, die Varianten, die Sie ansprechen, die noch unklar sind, funktionell zu charakterisieren, um sie definitiv zu sichern. Aber es gibt eine inzwischen zunehmend größere Datenbank mit ganz eindeutigen Varianten, wie international publiziert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Pfister. – Herr Lohse, Ergänzung oder Haken dran?

Herr Prof. Dr. Lohse (DGVS): Ich stimme dem zu und würde sagen, es sind wenige Fälle, bei denen wir nicht eine genetische Antwort haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Fischer weiter.

Herr Fischer: Vielen Dank. Die Antworten waren sehr hilfreich. Jetzt die zweite Frage an den pU, die ich angekündigt habe: Dabei handelt es sich um die vorhin angesprochenen Schlafstörungen, die anhand dieses EDQ-Tagebuchs erfasst oder erhoben worden sind. Sie haben gesagt, dass generell oder prinzipiell eigentlich im (akustisch unverständlich)-Bericht alle befragt worden sind. Aus den Unterlagen geht aber hervor, dass der für die Patientinnen und Patienten ab neun Jahren nur im Selbstbericht erhoben worden ist, also nicht betreuerberichtet. Vielleicht können Sie das klarstellen. Zum anderen gleich die zweite Frage zu den Daten: Den EDQ, die Schlafstörungen, haben Sie für die Gesamtpopulation nicht nachgereicht, genau wie die leberassoziierten Ereignisse. Vielleicht können Sie kurz dazu ausführen und berichten, wie die Ergebnisse waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Schwenke, machen Sie das?

Herr Dr. Schwenke (Mirum Pharmaceuticals): Ich fange einmal an. Zum EDQ Gesamtpopulation, zu den Schlafstörungen: Das sind nur knapp zwei Drittel der Patienten, für die es Daten gibt. Deshalb sind es unter 70 Prozent. Dementsprechend haben wir es nicht dargestellt und dann auch für die Gesamtpopulation nicht dargestellt, weil es da genauso aussieht. Auch da sind es unter 70 Prozent, für die wir Daten vorliegen haben, sodass wir keine interpretierbaren Ergebnisse liefern können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schwenke. Wer möchte ergänzen? Niemand? – Das war auch aus meiner Sicht alles. Herr Fischer, Nachfrage oder Haken dran?

Herr Fischer: Vielleicht noch eine Information zu den leberassoziierten Ereignissen in der Gesamtpopulation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen?

Herr Dr. Schwenke (Mirum Pharmaceuticals): Für die Gesamtpopulation kann ich dazu im Moment nichts sagen, weil es in der Tabelle nicht aufgeführt war. Deshalb haben wir uns das nicht angeschaut. Es gab relativ wenige leberassoziierte Effekte, sowohl in der PFIC-Hauptkohorte als auch in der kleinen, sodass ich nicht davon ausgehe, dass für die Gesamtpopulation etwas anderes herauskommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schwenke. – Herr Fischer?

Herr Fischer: Danke schön, das waren meine Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Mich würde interessieren, ob durch die langfristige Gabe von Maralixibat aufgrund des Wildmechanismus die Lebertransplantationen verhindert werden könnten. Wie schätzen Sie das als Kliniker ein? – Das ist meine erste Frage. Dann habe ich weitere Fragen, wenn ich darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer möchte beginnen? – Herr Lohse oder Frau Pfister? – Ich hatte es so verstanden, nach derzeitigem Erkenntnisstand nicht, sondern dass eher Symptome gelindert werden. Aber bitte schön.

Herr Prof. Dr. Lohse (DGVS): Ich glaube, da werden wir zum Spekulieren verlockt. Das wissen wir einfach noch nicht. Das könnte sein, weil die Gallendiversionsoption anscheinend auch diesen positiven Einfluss haben kann, der eine Transplantation zumindest nach hinten herschiebt. Aber da brauchen wir solidere Daten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Pfister, sehen Sie das genauso?

Frau PD Dr. Pfister (Kinderklinik der MHH, Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Lebertransplantation): Das ist natürlich die große Hoffnung. Wir haben einzelne Kinder. Wir haben ein Kind – das werden wir jetzt publizieren –, das einen Leberumbau hatte, bei dem sich unter einer Therapie mit IBAT die Leber histologisch normalisiert hat. Das sind die Hoffnungen, die wir haben. Aber wir haben noch nicht die Langzeitdaten, um Ihnen zu beantworten, was nach 10 oder 15 Jahren ist, weil es die Präparate noch nicht so lange gibt. Aber klar, die Hoffnung ist die Vermeidung von Lebertransplantation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Die Nutzenbewertung umfasst auch die RISE-Studie für die kleineren Patienten. Nach unserem Kenntnisstand hat der EPAR einen anderen Datenschnitt als den, den Sie eingereicht haben. Vielleicht könnten Sie dazu noch etwas sagen. Wir haben hier nur vier Patienten, und im EPAR ist, glaube ich, von zehn Patienten berichtet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Schwenke, bitte.

Herr Dr. Schwenke (Mirum Pharmaceuticals): Es gibt einen Studienreport, einen Interimsreport über die vier Patienten. Die RISE-Studie, stelle ich einmal vorweg, ist eine Studie über Alagille und PFIC. Das heißt, da sind Alagille- und PFIC-Patienten eingeschlossen. Wir haben uns für dieses Dossier nur die PFIC-Patienten angeschaut. Das sind in der Interimsanalyse vier gewesen, die sind auch initial mit dem CTD bei der EMA eingereicht worden. Dann gab es auf Anforderung der EMA noch einen weiteren Datenschnitt, bei dem insgesamt zehn Patienten in der Analyse waren, und die Zehn-Patienten-Ergebnisse sind in der Stellungnahme nachgereicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schwenke. – Frau Bickel?

Frau Bickel: Ich habe noch eine Nachfrage, und zwar bezüglich der Körpergewichtszunahme unter Maralixibat. Es ist so, dass die Fachberatung Medizin jetzt zumindest für die PFIC-Population zwar einen statistisch signifikanten Unterschied gesehen hat, aber auf der

Grundlage von Hedges' g die klinische Relevanz zumindest nicht nachgewiesen sieht. Die Frage ist: Verwendet man Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz oder nicht?

Dann noch eine Frage an die Kliniker: Es gab hier einen Mittelwertunterschied von 0,23 zwischen der PFIC-Population zwischen Maralixibat und Placebo anhand des Z-Scores. Sehen Sie diesen Unterschied als klinisch relevant an?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. Wer möchte dazu etwas sagen? – Frau Pfister oder Herr Lohse? Frau Pfister, bitte.

Frau PD Dr. Pfister (Kinderklinik der MHH, Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Lebertransplantation): Ich kann gern etwas dazu sagen. Um Ihre Frage richtig zu verstehen: Sie fragen einmal nach der Dosierung, wie reagieren wir bei Körpergewichtszunahme des Kindes, und einmal wollen Sie etwas zum Z-Score wissen? Können Sie das noch einmal kurz sagen?

Frau Bickel: Nein, dann habe ich mich missverständlich ausgedrückt. Mir geht es um die klinische Einschätzung, ob Sie die Änderung des Z-Scores, die sich unter Maralixibat gezeigt hat, als klinisch relevant einstufen. Zwischen Maralixibat und Placebo zeigt sich eine Mittelwertdifferenz von 0,26 im Z-Score. Die Baseline schwankte zwar ein wenig, aber die Frage ist, ob der Unterschied zwischen den beiden, die gemessen wurden, aus Ihrer Sicht klinisch relevant ist. Es ist immer die Frage, welche klinische Relevanz, welche Grundlage wir zugrunde legen.

Frau PD Dr. Pfister (Kinderklinik der MHH, Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Lebertransplantation): Ja, unbedingt. Das ist für uns relevant. Vor allem hoffen wir im Langzeitverlauf darauf. Wir haben bisher nur über Transplantation gesprochen, aber die Patienten sind zum Beispiel im Erwachsenen- und im späteren Alter alle kleinwüchsig. Auch das ist eine Morbidität, die die haben. Ganz klar: Die Verbesserung des Z-Scores ist ein relevanter Parameter für diese Patienten. Ja, das ist für uns ganz klar relevant. Wir erwarten mit zunehmendem Alter, dass der Effekt noch größer wird, was wahrscheinlich unter anderem damit zu tun hat, dass die Kinder besser wachsen und gedeihen, wenn sie überhaupt Ruhephasen haben. Sie haben durch diese permanente Unruhe und die Schlafstörungen einen unglaublichen Energieverbrauch. Sie sind sehr schlecht ernährbar, weil sie praktisch die ganze Zeit unruhig sind und sich rappeln. Daher ist der Z-Score ganz klar für uns relevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Lohse, haben Sie dazu eine Anmerkung?

Herr Prof. Dr. Lohse (DGVS): Das ist eine primär pädiatrische Fragestellung, aber vielleicht ein kleines Wort der Vorsicht, dass man mit sekundären Endpunkten vorsichtig sein muss, wenn das nicht der primäre Endpunkt war. Aber die klinische Erwartung ist absolut die, die Frau Pfister geäußert hat, dass es zu einer besseren Ernährung, einem besserem Wachstum führt. Wir wissen noch nicht genau, haben aber Vorerfahrungen durch diese Gallendiversionsoption, wie das mit der ausreichenden Kalorienzufuhr ist, wenn Fette nicht resorbiert werden können, weil die Gallensäureresorption gestört ist. Dafür gibt es aber gute Lösungen, die wir über die Jahrzehnte mit den Gallendiversionsoptionen gesammelt haben. Klar erwarten wir eine Besserung der körperlichen Entwicklung und des Wachstums durch diese Medikamentenklasse.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lohse. – Herr Schwenke, Sie haben sich dazu gemeldet.

Herr Dr. Schwenke (Mirum Pharmaceuticals): Genau. Vielleicht noch einmal kurz zur Methodik und zu den Analysen: Wir sehen sowohl in der PFIC-Hauptkohorte als auch in der Gesamtpopulation signifikante Vorteile. In der Gesamtpopulation sind die auch bezüglich des Hedges' g patientenrelevant. Das heißt, da überspringen wir die 0,2. Was wir da sehr schön sehen, ist der Effekt des Stichprobenumfangs. Das heißt, die Gesamtkohorte mit einem sehr

ähnlichen Effekt zeigt mit der größeren Patientenpopulation eine kleinere Streuung, und dann schaffen wir auch die Grenze von 0,2.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schwenke. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe eine weitere Frage: Es geht um die Lebensqualität. Herr Schwenke, Sie haben eben bezüglich der Fatigue ausgeführt, dass die Rücklaufquoten nicht ausreichend waren. Beim PedsQL hat die Fachberatung Medizin einen ähnlichen Kritikpunkt angeführt. Ist das im Rahmen der Stellungnahme ausgeräumt worden? Vielleicht könnten Sie dazu auch noch etwas zu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Mirum Pharmaceuticals): Bei der Lebensqualität ist es so: Für den Fatigue-Fragebogen ist die Rücklaufquote wie gesagt nicht hoch genug, aber für den PedsQL-Gesamtscore ist die Rücklaufquote hoch genug. Hier sehen wir unter anderem wegen des kleinen Stichprobenumfangs numerische Vorteile, aber keine statistisch signifikanten Unterschiede. Numerisch sieht man da Vorteile, die sich unter anderem wegen des Stichprobenumfangs nicht signifikant zeigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schwenke. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Teupen und Herrn Kulig von der FB Med. – Frau Teupen, PatV, bitte.

Frau Teupen: Ich glaube, die meisten Fragen hat Frau Bickel schon gestellt, aber wir würden vielleicht an die Kliniker noch einmal klar formulieren, dass diese Effekte, die wir beim Z-Score sehen, für Sie klinisch und insbesondere patientenrelevant sind. – Das ist klares Nicken von Ihnen. Vielen Dank, das ist uns sehr wichtig gewesen. Dann bin ich auch schon fertig. Alles ist geklärt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wir protokollieren Nicken bei Herrn Professor Lohse und Frau PD Dr. Pfister. – Herr Kulig von der FB Med.

Herr Kulig: Ganz kurz eine kleine Bemerkung, insbesondere an Sie, Herr Schwenke, wegen dem Hedges' g: Der Punktschätzer geht über 0,2, weil wir wie bei anderen Effektgrößen, ob es relatives Risiko ist, auch das Konfidenzintervall betrachten, und das ist mit 0,01 nicht über dieser Grenze. Es ist lediglich der Punktschätzer, der über der Grenze ist. Das nur zur Richtigstellung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schwenke zur Replik.

Herr Dr. Schwenke (Mirum Pharmaceuticals): Auch da noch mal zur Richtigstellung: Die Mittelwertdifferenz, die SMD für das Gewicht oder für die Änderung im Gewicht für die Gesamtpopulation liegt bei 0,63, unteres Konfidenzlimit 0,21; also sowohl signifikant als auch im relevanten Bereich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kulig, wieder Replik darauf, oder nehmen Sie das?

Herr Kulig: Ich habe die Gesamtpopulation auch angeschaut. Wenn das für das eine so ist, dann kann das auch möglicherweise so sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Frau Schultz, GKV, bitte.

Frau Schultz: Sie haben gerade die Effekte in der Körpergröße und das Gewicht angesprochen. Ich würde gerne eine Einschätzung hören, welche Änderung eigentlich für Sie klinisch relevant ist. Bisher haben Sie nur ausgeführt, dass die Änderung klinisch relevant sei. Ich würde gerne wissen, welche Änderung Sie als klinisch relevant betrachten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer möchte antworten? – Frau Pfister, bitte.

Frau PD Dr. Pfister (Kinderklinik der MHH, Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Lebertransplantation): Letztendlich sind beide relevant. Wir wissen, das Gewicht korreliert mit den Komplikationen und mit dem Kurzfristigen, und die Endkörperlänge ist natürlich langfristig. Wenn Sie als Erwachsener 1,55 Meter oder 1,70 Meter Endlänge haben, gibt es relevante Unterschiede in der Lebensqualität und insgesamt des Zustandes. Das heißt für kritisch kranke Säuglinge ist das A und O, dass das Kind gedeihen kann und zunimmt, ausreichend Kalorien überhaupt resorbieren kann und ausreichende Ruhephasen hat. Für das Längerfristige korreliert dann sekundär sozusagen die Körperlänge, und das sind im Endeffekt die Endgröße und das Relevante für die Patienten als junge Erwachsene.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Schulz.

Frau Schultz: Ich würde gerne nachfragen. Sie haben gesagt, Gewicht und Größe sind beide relevant, aber ich würde gerne wissen, ab wann Sie von einer klinisch relevanten Änderung ausgehen.

Frau PD Dr. Pfister (Kinderklinik der MHH, Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Lebertransplantation): Es gibt die Perzentilen. Es gibt den Z-Score; jede Annäherung. In der Regel sind die Kinder alle außerhalb der Altersperzentilen, also unter der Dreierperzentile, wenn wir sie kennenlernen, und haben dann vor allem – das ist das höher Problematische – eine Gewichtsstagnation, Kopfumfangstagnation und die Annäherung überhaupt, dass man die altersgerechten Perzentilen vom Kopfumfang, von Länge und Gewicht – Über den Kopfumfang haben wir noch nicht gesprochen. Das relevante Ziel für uns ist, den altersgemäßen Normbereich oder zumindest die genetische Zielgröße zu erreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Pfister. – Herr Lohse, genauso?

Herr Prof. Dr. Lohse (DGVS): Ja, das ist eine pädiatrische Fragestellung. Das überlasse ich ganz Frau Pfister.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles klar. – Frau Schultz?

Frau Schultz: Vielen Dank. Das war jetzt schon konkreter. Das heißt, für Sie ist eigentlich relevant, dass die Patientinnen und Patienten die altersgerechte Normgröße erreichen. Das ist eigentlich der relevante Faktor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Fischer, dann Frau Bickel und Frau Teupen. Danach müssen wir Schluss machen.

Herr Fischer Ich schlage mit einer kleinen Frage auch in die Kerbe des Körpergewichts und der Körpergröße, weil wir zu Studienbeginn gewisse Unterschiede zwischen den Gruppen sehen, also in den Baseline-Werten zwischen der Maralixibat-Gruppe und der Placebo-Gruppe. Ist unter Maralixibat vielleicht möglicherweise ein schnelles Aufholen eines Unterschiedes zu beobachten? Oder inwiefern kann man überhaupt Aussagen treffen zur Körpergröße, zu Körpergewicht, zu Änderungen in einer relativ kurzen Studie, ich glaube, die MARCH-PFIC, war 24 Wochen lang.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Fischer. – Wer kann oder möchte dazu etwas sagen?

Frau PD Dr. Pfister (Kinderklinik der MHH, Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Lebertransplantation): Ich würde etwas vorsichtig dazu sagen: Es ist eine sehr heterogene Gruppe, und in der Marge sind sehr verschiedene genetische Grunderkrankungen. Wir haben, wenn wir über das Längenwachstum von Kindern reden wollen, trotzdem einen relativ kurzen, wenn auch relevanten Zeitraum. Das heißt, die Effekte, was nachher aufholbar ist, ist vor allem die Endgröße. Das, was einen Patienten interessiert, ist im Endeffekt die Endgröße, wenn die Epiphysenfugen zu sind. Dazu können wir noch nichts sagen. Wir wissen bei diesen seltenen Erkrankungen auch nicht – Wir haben früher immer gedacht, die Patienten haben einen genetischen Minderwuchs oder Kleinwuchs. Wir wissen nicht, ob sie, wenn sie von klein auf behandelt werden – früher gab es keine kurative Therapie – die genetische Zielgröße

erreichen können oder ob ein Teil dieser Erkrankung extrahepatisch ist, sodass das nicht komplett erreichbar ist. Das wissen wir einfach noch nicht. Aber wie gesagt, es ist eine sehr heterogene Gruppe und zumindest für das Längenwachstum relativ kurze Zeiträume. Trotzdem sehen wir einen Effekt des Annäherns der Z-Werte, und das ist etwas, was für uns aus klinischer Sicht relevant ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Fischer, ist die Frage beantwortet?

Herr Fischer: Die Frage ist beantwortet. Ich habe noch eine weitere Frage, glaube aber, dass zu dem Thema jetzt noch zwei weitere Fragen kommen könnten. Deshalb würde ich Frau Bickel oder Frau Teupen vorlassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Frau Bickel und anschließend Frau Teupen.

Frau Bickel: Vielen Dank erst einmal für Ihre klinische Einschätzung. Ich habe vernommen, dass es das Ziel ist, dass die in den Normbereich kommen, aber es war hier eine 30-wöchige oder 26-wöchige Studie, und vor dem Hintergrund ist es wahrscheinlich nicht zu erwarten, dass die sofort wieder in den Normbereich kommen. Das ist nicht realistisch, aber sie nähern sich zumindest an. Das zur Bestätigung, nicht, dass da eine Erwartung geweckt wird, dass die innerhalb eines halben Jahres in den Normbereich kommen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel hat um Feststellung gebeten. Ich gehe davon aus, dass Sie das bestätigen, Frau Pfister.

Frau PD Dr. Pfister (Kinderklinik der MHH, Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Lebertransplantation): Das kann ich bestätigen. Ganz kurz zum Beispiel insgesamt bei Lebertransplantationen: Es braucht sechs Monate, bis die Kinder anfangen, Aufholwachstum zu zeigen. Das dauert natürlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Bickel?

Frau Bickel: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen und abschließend Herr Fischer.

Frau Teupen: Ich muss auch noch einmal fragen. Sie merken schon, wie wichtig das ist. Frau Pfister, Sie haben gerade gesagt, jeder Effekt der Annäherung ist patientenrelevant. Ist das richtig? Sie merken schon, es geht um Kleinigkeiten.

Frau PD Dr. Pfister (Kinderklinik der MHH, Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Lebertransplantation): Ja, das ist richtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Fischer.

Herr Fischer: Ich würde zu der Studie RISE eine Frage stellen. Da wurde dieses Kratztagebuch, dieses ItchRO, erhoben. Da war aber das Problem ... (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Man hört Sie nicht mehr.

Herr Fischer: Hört man mich jetzt wieder? Ich versuche, laut zu sprechen. Es geht um das Juckreiz-Kratztagebuch in der Studie RISE. Das wurde nicht von Anfang an erhoben, sondern erst mit dem Protokoll-Amendment im Nachhinein implementiert. Können Sie etwas dazu sagen, wie viele Patientinnen und Patienten, wie viele der Daten vorliegen, die mit dem Protokoll-Amendment eingeschlossen waren, wo der ItchRO schon erhoben oder da war?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schwenke, das müsste etwas für Sie sein.

Herr Dr. Schwenke (Mirum Pharmaceuticals): Da müsste ich in der Tat einmal schauen. Der wurde nachträglich implementiert. Das ist richtig. Es liegt nicht für alle Patienten vor. Wir haben aber insgesamt sowieso nur zehn Patienten und eine einarmige Studie. Wir haben auch eine Non-Responder-Imputation, und bei dem Vergleich sehen wir für die zehn Patienten

einen positiven Effekt. Das heißt, der Punktschätzer, den wir in der Studie sehen, ist positiv. Das heißt, man sieht hier Verbesserungen im Pruritus. Viel mehr können wir dazu nicht sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Fischer?

Herr Fischer: Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Es gibt keine weiteren Fragen mehr. Dann gebe ich dem pU die Möglichkeit, zusammenzufassen. Machen Sie das wieder, Herr Kolb?

Herr Kolb (Mirum Pharmaceuticals): Ja, gerne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Herr Kolb (Mirum Pharmaceuticals): Vielen Dank für Ihre Fragen und die Diskussion. Ich möchte noch einmal die für uns wichtigsten Punkte kurz zusammenfassen. Maralixibat ist eine wichtige neue Therapieoption für die Behandlung der seltenen schwerwiegenden pädiatrischen Lebererkrankung PFIC bei Patientinnen und Patienten ab drei Monaten. In hochwertigen Studien konnten beträchtliche und statistisch signifikante Verbesserungen in der Morbidität gezeigt werden. Insbesondere sind die deutlichen Effekte bei den patientenrelevanten Endpunkten Pruritus und vor allem auch körperliche Entwicklung hervorzuheben. Aus Sicht von Mirum ergibt sich in der Gesamtschau daraus ein beträchtlicher Zusatznutzen. Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Kolb, für die Zusammenfassung. Herzlichen Dank an Ihr Team für die Beantwortung der Fragen. Danke auch an Frau PD Dr. Pfister und Herrn Professor Lohse für die Beantwortung der Fragen aus klinischer Sicht. Damit können wir diese Anhörung beenden. Wir werden das selbstverständlich zu wägen haben, was heute vorgetragen worden ist. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag, die Sie uns jetzt verlassen. Den Rest des Unterausschusses bitte ich, zur nächsten Anhörung in einer Minute wieder eingewählt zu erscheinen. Bis dahin. Tschüss.

Schluss der Anhörung: 11:02 Uhr