

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Maralixibat (Livmarli®)

Mirum Pharmaceuticals International B.V.

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 26.07.2024

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis..... | 4 |
| 1 Modul 1 – allgemeine Informationen | 6 |
| 1.1 Administrative Informationen..... | 7 |
| 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 8 |
| 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels..... | 9 |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 11 |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen | 12 |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht..... | 22 |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 25 |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 27 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen | 7 |
| Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels | 7 |
| Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 8 |
| Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 9 |
| Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 10 |
| Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 11 |
| Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens von Maralixibat vs. Placebo auf Endpunktebene | 13 |
| Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 20 |
| Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 23 |
| Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 24 |
| Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) | 25 |
| Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) | 26 |

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| ALGS | Alagille-Syndrom |
| ALT | Alanin-Aminotransferase |
| ASK-Nummer | Arzneistoffkatalog-Nummer |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| CTCAE | <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse) |
| EDQ | <i>Exploratory diary questionnaire</i> |
| EMA | <i>European Medicines Agency</i> |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GGT | Gamma-Glutamyltransferase |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| IBAT | Ilealer Gallensäuretransporter (<i>Ileal bile acid transporter</i>) |
| ICD | <i>International Statistical Classification of Diseases (and Related Health Conditions)</i> |
| ItchRO(Obs) | <i>Itch Reported Outcome (Observer)</i> |
| ITT | <i>Intention to treat</i> |
| KI | Konfidenzintervall |
| LOCF | <i>Last Observation Carried Forward</i> |
| LS-MWD | Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz |
| MARCH | <i>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</i> |
| MRX | Maralixibat(-Chlorid) |
| Pbo | Placebo |
| PFIC | Progressive familiäre intrahepatische Cholestase |
| PIS | Patienten-Eindruck des Schweregrads (<i>Patient Impression of Severity</i>) |
| PT | <i>Preferred Terms</i> nach MedDRA |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| RCT | <i>Randomized Controlled Trial</i> |
| RR | Relatives Ratio |
| sBA | Serum-Gallensäure |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| | |
|------|---|
| SD | <i>Standard deviation</i> (Standardabweichung) |
| SE | <i>Standard error</i> (Standardfehler) |
| SmPC | <i>Summary of Product Characteristics</i> |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SMD | <i>Standardized Mean Difference</i> |
| SOC | <i>System Organ Class</i> nach MedDRA |
| SUE | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse |
| UE | Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse |
| UESI | Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse |
| zVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

| | |
|--|--|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | Mirum Pharmaceuticals International B.V. |
| Anschrift: | Kingsfordweg 151 1043 GR Amsterdam Netherlands |

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

| | |
|--|--|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | Mirum Pharmaceuticals International B.V. |
| Anschrift: | Kingsfordweg 151 1043 GR Amsterdam Netherlands |

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|--|---|
| Wirkstoff: | Maralixibat |
| Handelsname: | Livmarli® |
| ATC-Code: | A05AX04 |
| Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer | 41965 |
| Pharmazentralnummer (PZN) | 18377260 |
| ICD-10-GM-Code | Q44.7 (Sonstige angeborene Fehlbildungen der Leber) K74.5 (Biliäre Zirrhose, nicht näher bezeichnet) K76.8 (Sonstige näher bezeichnete Krankheiten der Leber) |
| Alpha-ID | I130446: Progressive familiäre intrahepatische Cholestase I130351: Progressive familiäre intrahepatische Cholestase Typ 1 I130349: Progressive familiäre intrahepatische Cholestase Typ 2 I130350: Progressive familiäre intrahepatische Cholestase Typ 3 I130352: Progressive familiäre intrahepatische Cholestase Typ 4 |

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier ^a |
|---|-------------------------------|-----------------------------------|
| Livmarli wird angewendet zur Behandlung: [...] <ul style="list-style-type: none">der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patienten ab dem Alter von 3 Monaten. | 28.06.2024 | B |

a: Angabe „A“ bis „Z“.

Hinweis: Es entsprechen 285 µg/kg Maralixibat freie Base 300 µg/kg Maralixibat-Chlorid.

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|---|--|
| Livmarli wird angewendet zur Behandlung: <ul style="list-style-type: none">• des cholestatischen Pruritus bei Patienten mit Alagille-Syndrom (ALGS) ab dem Alter von 2 Monaten. | 09.12.2022 |

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b |
|------------------------|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| B | Behandlung der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patienten ab dem Alter von 3 Monaten | Nicht zutreffend |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Maralixibat hat am 16.01.2014 eine Orphan Drug Designation von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) erhalten (EU/3/13/1216). Der Status als Orphan Drug wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens durch das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) bestätigt: „at present, no satisfactory method has been authorised in the European Union for the treatment of the entirety of patients covered by the therapeutic indication of Livmarli“.

Auf Grund des Orphan Status von Maralixibat ist gemäß § 35 a Abs. 1 Satz 10 SGB V keine zweckmäßige Vergleichstherapie angezeigt. Nachweise gemäß § 35 a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden. Die Darstellung einer ZVT ist gesetzlich nicht erforderlich. Im Rahmen der Nutzenbewertung von Maralixibat werden alle in der klinischen RCT (Studie MRX-502) eingeschlossenen Patienten herangezogen, die fachinformationskonform behandelt wurden und ergänzend die Daten für Kinder <1 Jahr aus der Studie MRX-801 dargestellt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Anwendungsgebiet B (Progressive familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC)):

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. 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. 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 nachfolgende Tabelle zeigt die Ableitung der Aussagesicherheit und des Ausmaßes des Zusatznutzens anhand der RCT MRX-502 gemäß der in der AM-NutzenV festgelegten Kategorien.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: 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 | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Endpunktkategorie Endpunkt | Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert Ereignisraten (binäre Endpunkte) | Ergebnissicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|---|---|
| | 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 |
| 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 \geq 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)-Ansprechrates 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 das Ansprechen auf die Studienmedikation anhand eines Scores von ≤ 1 für

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

>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 Alagille-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:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b |
|--|--|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| B | Behandlung der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patienten ab dem Alter von 3 Monaten | ja |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. | | |

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens basiert auf der Betrachtung des Zusatznutzens von Maralixibat gegenüber Placebo auf Basis der multizentrischen, randomisierten, kontrollierten, doppel-blinden Phase 3 Studie MRX-502 (Evidenzstufe 1b) für Patienten mit progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Anwendungsgebiet B (Progressive familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC)):

Gemäß Fachinformation wird Maralixibat angewendet zur Behandlung „der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patienten ab dem Alter von 3 Monaten“.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

PFIC eine schwerwiegende, invalidisierende und die Lebensqualität mindernde, erblich bedingte Erkrankung mit erhöhter Mortalität. Für die Gesamtheit der mit Maralixibat zu behandelnden Patienten besteht bisher keine zugelassene Therapie: „*at present, no satisfactory method has been authorised in the European Union for the treatment of the entirety of patients covered by the therapeutic indication of Livmarli*“. Alle PFIC-Typen weisen dabei Manifestationen der Cholestase auf, einschließlich erhöhter sBA, individuell erhöhter Serumbilirubinwerte, klinisch schwerem Juckreiz mit verheerenden Folgen für die Lebensqualität der Patienten, Gedeihstörungen aufgrund von Ernährungsmängeln und fortschreitender Lebererkrankung.

Therapeutische Ansätze berücksichtigen die Ernährung zur Vermeidung von Mangelzuständen sowie verschiedene nicht spezifisch zugelassene Therapien mit dem Ziel der Beeinflussung der Leberfunktionsstörung und des cholestatischen Pruritus. Aufgrund der Krankheitssymptomatik und des Verlaufs kommt es bei PFIC nicht selten zu einem frühen Tod oder der Notwendigkeit einer Lebertransplantation: PFIC macht 10 bis 15% der Indikationen zur Lebertransplantation bei Kindern aus. Die Indikation für eine Lebertransplantation folgt dabei häufig aus den schweren klinischen Symptomen, besonders cholestatischem Pruritus, selbst wenn noch keine Lebererkrankung im Endstadium vorliegt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für chirurgische Optionen wie die Gallendiversion ist die Datenlage uneinheitlich. Maralixibat zeigt relevante Unterschiede in der Fachinformation zur bisher einzigen zugelassenen medikamentösen Therapie, dem IBAT-Inhibitor Odevixibat (Bylvay®).

Angesichts der Begrenztheit der bisher zugelassenen Pharmakotherapie, des invasiven Charakters der chirurgischen Behandlungsmöglichkeiten und der der kurz- und langfristigen Morbidität und Mortalität der Patienten besteht ein ungedeckter medizinischer Bedarf für eine zusätzliche pharmakologische Behandlung. Diesen Bedarf bei PFIC zu decken ist das Ziel von Maralixibat. Insgesamt besteht ein signifikanter klinischer Nutzen für Maralixibat im Vergleich zu bestehenden Therapien, wie die EMA feststellt: „*at present, no satisfactory method has been authorised in the European Union for the treatment of the entirety of patients covered by the therapeutic indication of Livmarli*“.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation |
|---|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Behandlung der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patienten ab dem Alter von 3 Monaten | 49 bis 107 Patienten |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | |

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|---|--|--|--------------------------|---------------------------------|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | Behandlung der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patienten ab dem Alter von 3 Monaten | Behandlung der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patienten ab dem Alter von 3 Monaten | Beträchtlich | 49 bis 107 Patienten |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | | | |

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|--|--|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Behandlung der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patienten ab dem Alter von 3 Monaten | 77.628,46 € bis maximal 2.023.884,85 € * |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. * 798 mg (2,8 Flaschen) bei einem Körpergewicht von 6 kg (normale Kinder 3 Monate). 20.805 mg jährlich (73 Flaschen) bei 57,0 mg täglich (6 ml maximales Tagesdosisvolumen für Patienten über 50 kg). In der Studienpopulation lag das Körpergewicht zu Studienbeginn bei einem mittleren z-Wert von -1,525 (siehe Modul 4B), was etwa dem 6,4 %-Perzentilwert des Gewichts entspricht. | | |

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|--|--|---|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | Behandlung der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patienten ab dem Alter von 3 Monaten | Nicht zutreffend ^b | | |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Auf Grund des Orphan Status von Maralixibat ist gemäß § 35 a Abs. 1 Satz 10 SGB V keine zweckmäßige Vergleichstherapie angezeigt.</p> | | | | |

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Nachfolgend finden sich relevante Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung aus der Fachinformation bzw. SmPC für Maralixibat.

Anwendungsgebiet B (PFIC):

Die Behandlung mit Livmarli ist unter Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung in der Therapie cholestatischer Lebererkrankungen einzuleiten.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Maralixibat wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz (TNI), die eine Hämodialyse benötigen, nicht untersucht. Maralixibat weist eine minimale Plasmakonzentration und eine vernachlässigbare renale Exkretion auf.

PFIC: Die empfohlene Höchstdosis von Livmarli bei Patienten mit mittelstark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance $\text{CrCl} \geq 30$ und < 60 ml/min) beträgt aufgrund des Propylenglycol-Gehalts 285 µg/kg zweimal täglich. Livmarli sollte bei Patienten mit PFIC und stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance $\text{CrCl} < 30$ ml/min) nicht angewendet werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Maralixibat wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht ausreichend untersucht.

PFIC: Die empfohlene Höchstdosis von Livmarli bei Patienten mit mittelstark eingeschränkter Leberfunktion beträgt aufgrund des Propylenglycol-Gehalts 285 µg/kg zweimal täglich. Livmarli sollte bei Patienten mit PFIC und stark eingeschränkter Leberfunktion nicht angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Livmarli bei Kindern unter 2 Monaten im Fall von ALGS bzw. unter 3 Monaten im Fall von PFIC ist nicht erwiesen. Die derzeit vorliegenden Daten sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 [der Fachinformation] beschrieben; für diese Altersgruppen können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

PFIC (Alter \geq 3 Monate): Die empfohlene Höchstdosis von Livmarli bei PFIC-Patienten unter 5 Jahren beträgt aufgrund des Propylenglycol-Gehalts 285 $\mu\text{g}/\text{kg}$ zweimal täglich (siehe Abschnitt 4.4 [der Fachinformation]).

Besondere Aufmerksamkeit sollte der genauen Berechnung der Livmarli-Dosis und der klaren Vermittlung der Dosierungsanweisungen an Betreuungspersonen und Patienten gewidmet werden, um das Risiko einer Fehl- und Überdosierung zu minimieren.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Patienten mit PFIC und stark eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion aufgrund des potentiellen Toxizitätsrisikos durch den sonstigen Bestandteil Propylenglycol.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Maralixibat wirkt durch die Hemmung des ilealen Gallensäuretransporters (IBAT, Ileal Bile Acid Transporter) und die Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs der Gallensäuren. Daher können Erkrankungen, Arzneimittel oder chirurgische Eingriffe, die entweder die gastrointestinale Motilität oder die enterohepatische Zirkulation von Gallensäuren, einschließlich des Gallensalztransports in die kleinsten Gallengänge, beeinträchtigen, die Wirksamkeit von Maralixibat vermindern.

Aus diesem Grund ist bei Patienten mit PFIC2, bei denen das Protein Gallensalzexportpumpe (BSEP) vollständig fehlt oder nicht funktioniert (d. h. bei Patienten mit dem BSEP3-Subtyp von PFIC2), kein Ansprechen auf Maralixibat zu erwarten.

Diarrhoe tritt bei Einnahme von Maralixibat als sehr häufige Nebenwirkung auf. Diarrhoe kann zu Dehydratation führen. Die Patienten sind regelmäßig zu überwachen, damit während der Diarrhoe-Episoden eine angemessene Hydrierung sichergestellt werden kann.

Patienten mit chronischer Diarrhoe, die eine intravenöse Flüssigkeits- oder Ernährungsintervention benötigen, wurden in klinischen Studien nicht untersucht.

Bei einigen Patienten wurde unter Maralixibat eine Erhöhung von ALT und AST beobachtet. Leberfunktionstests sollten bei Patienten vor Beginn und während der Behandlung mit Maralixibat überwacht werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für alle Patienten wird vor Einleitung der Behandlung mit Livmarli eine Bestimmung der Konzentration der fettlöslichen Vitamine (FSV) Vitamin A, D, E und der International Normalised Ratio (INR) empfohlen mit deren Überwachung gemäß klinischer Standardpraxis während der Behandlung. Bei Diagnose eines FSV-Mangels sollte eine Ergänzungstherapie verschrieben werden.

Bei PFIC-Patienten, deren Fähigkeit zur Metabolisierung und/oder Elimination von Propylenglycol eingeschränkt ist (z. B. Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion, Patienten < 5 Jahren), ist das Risiko einer Propylenglycol-Toxizität bei Anwendung hoher Livmarli-Dosen erhöht. Bei diesen Patienten wird eine reduzierte Livmarli-Dosis empfohlen; PFIC-Patienten mit stark eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion dürfen nicht mit Livmarli behandelt werden.

Dauer der Haltbarkeit nach Anbruch

Nach Anbruch der Flasche darf das Arzneimittel nicht über 30 °C gelagert werden und ist innerhalb von 130 Tagen zu verwenden. Danach ist die Flasche mit Inhalt zu entsorgen, auch wenn sie noch nicht leer ist.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.