

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Maralixibat (Livmarli®)

Mirum Pharmaceuticals International B.V.

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 26.07.2024

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 2 Modul 2 – allgemeine Informationen | 5 |
| 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 5 |
| 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel | 5 |
| 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels..... | 6 |
| 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete | 9 |
| 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht..... | 9 |
| 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete | 10 |
| 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 | 10 |
| 2.4 Referenzliste für Modul 2 | 12 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 5 |
| Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel..... | 6 |
| Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 9 |
| Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 10 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 1: Unterbrechung des enterohepatischen Gallensäure-Kreislaufs durch Maralixibat | 8 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| ALGS | Alagille-Syndrom |
| ASBT | apikaler natriumabhängiger Gallensäuretransporter (<i>apical sodium dependent bile acid transporter</i>) |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| Da | Dalton [Atommasseneinheit] |
| <i>fBA</i> | <i>fecal bile acid</i> |
| IBAT | Ilealer Gallensäuretransporter (<i>Ileal bile acid transporter</i>) |
| <i>IC50</i> | mittlere inhibitorische Konzentration |
| PFIC | Progressive familiäre intrahepatische Cholestase |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| nM | Nanomolar |
| <i>sBA</i> | <i>serum bile acid</i> |
| <i>SmPC</i> | <i>Summary of Product Characteristics</i> |

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.

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|---------------------|-------------|
| Wirkstoff: | Maralixibat |
| Handelsname: | Livmarli® |
| ATC-Code: | A05AX04 |

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

| Pharmazentralnummer (PZN) | Zulassungsnummer | Wirkstärke | Packungsgröße |
|---------------------------|------------------|--------------------------------|---------------|
| 18377260 | EU/1/22/1704/001 | 9.5 mg/mL Lösung zum Einnehmen | 30 mL |

Hinweis: Es entsprechen 285 µg/kg Maralixibat freie Base [1] 300 µg/kg Maralixibat-Chlorid.

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Maralixibat (Livmarli®) ist ein oral verabreichter, niedermolekularer Hemmstoff des ilealen Gallensäuretransporters (IBAT bzw. ASBT), der von Mirum Pharmaceuticals zur Behandlung seltener cholestatischer Lebererkrankungen einschließlich der progressiven familiären intrahepatische Cholestase (PFIC) und des Alagille-Syndroms (ALGS) entwickelt wurde. Maralixibat erhielt seine erste Zulassung am 29. September 2021 in den USA zur Behandlung von cholestatischem Pruritus bei Patienten mit ALGS ab einem Jahr. In Europa ist Maralixibat seit 2022 zugelassen zur Behandlung „des cholestatischen Pruritus bei Patienten mit Alagille-Syndrom (ALGS) ab dem Alter von 2 Monaten“ und seit 28.06.2024 zur Behandlung „der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patienten ab dem Alter von 3 Monaten.“[1]

PFIC ist eine Gruppe seltener, erblicher Erkrankungen hepatozellulären Ursprungs, die zu einer gestörten Gallebildung führen, was zu einer Anhäufung von Gallenbestandteilen in der Leber führt, darunter Bilirubin und Gallensäuren.[2, 3] Verschiedene Gene, die mit PFIC assoziiert sind, wurden im Laufe der Zeit identifiziert und es werden weiter zusätzliche krankheitsverursachende Varianten identifiziert.[4] Die Erkrankungen haben alle gemeinsame klinische Merkmale, unabhängig von ihren spezifischen genetischen und pathophysiologischen Anomalien. Dazu gehören intrahepatische Cholestase mit erhöhten Serum-Gallensäuren (sBA), erhöhte Serumbilirubinwerte („Gelbsucht“) und vor allem cholestatischer Pruritus („Juckreiz“).[2, 3] Als Folge der Cholestase leiden die Patienten typischerweise an Wachstumsstörungen und Mangel an fettlöslichen Vitaminen aufgrund einer gestörten Absorption von Fetten. Bei PFIC benötigen die Patienten häufig eine Lebertransplantation aufgrund des hartnäckigen Pruritus, Wachstumsstörungen oder fortschreitender Lebererkrankung mit Fibrose.[3] Die fortschreitende Lebererkrankung ist auf eine Schädigung

der Hepatozyten zurückzuführen, verursacht durch die Anhäufung von intrahepatischen Gallensäuren.[5]

Bei dem ebenfalls seltenen genetisch bedingten Alagille-Syndrom beeinträchtigt eine Störung der Notch-Signalübertragung aufgrund von JAGGED1- oder NOTCH2-Mutationen die Entwicklung der intrahepatischen Gallengänge, was zu einem Mangel an Gallengängen und Cholestase führt.[6] Bei der Erkrankung sind die Gallengänge abnorm eng, missgebildet und in ihrer Anzahl reduziert, was zu einer Retention toxischer Gallensäuren in der Leber und erhöhten Serumgallensäuren (sBA) führt – dies ist mit Juckreiz, dem belastendsten Symptom bei ALGS, verbunden.[7]

Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels

Der apikale natriumabhängige Gallensäuretransporter (*apical sodium dependent bile acid transporter*, ASBT) bzw. ileale Gallensäuretransporter (*Ileal bile acid transporter*, IBAT) ist ein auf der luminalen Oberfläche der ilealen Enterocyten liegender transmembraner Proteintransporter. Er kommt in den letzten 25 % des Dünndarms vor und vermittelt die Aufnahme der konjugierten Gallensäure über die Bürstengrenzmembran des Enterozyten. Wie in zellbasierten Assays nachgewiesen werden konnte, ist Maralixibat ein potenter, reversibler, hoch selektiver ASBT/IBAT-Inhibitor (IC₅₀=0,3 nM).[8] Die Hemmung der IBAT führt zu einer erhöhten Ausscheidung von Gallensäuren mit dem Stuhl, wodurch die systemischen Gallensäurespiegel gesenkt und die durch Gallensäuren verursachten Leberschäden und die damit verbundenen Komplikationen möglicherweise verringert werden können.

Maralixibat wird wegen seines großen Molekulargewichts (710 Da) und der Anwesenheit eines positiv geladenen quartären Stickstoffatoms minimal absorbiert, wodurch die lokale Exposition des Moleküls auf sein Ziel maximiert und die unerwünschte systemische Exposition minimiert wird. Die Maralixibat-vermittelte Blockierung der intestinale Wiederaufnahme der Gallensäure durch ASBT/IBAT unterbricht den enterohepatischen Kreislauf, fäkale Gallensäuren-Exkretion gesteigert und die Serum-Gallensäure-Spiegel gesenkt werden (Abbildung 1). Dadurch werden die klinischen Auswirkungen der Cholestase, insbesondere der bestimmende cholestatische Pruritus, verbessert.[8]

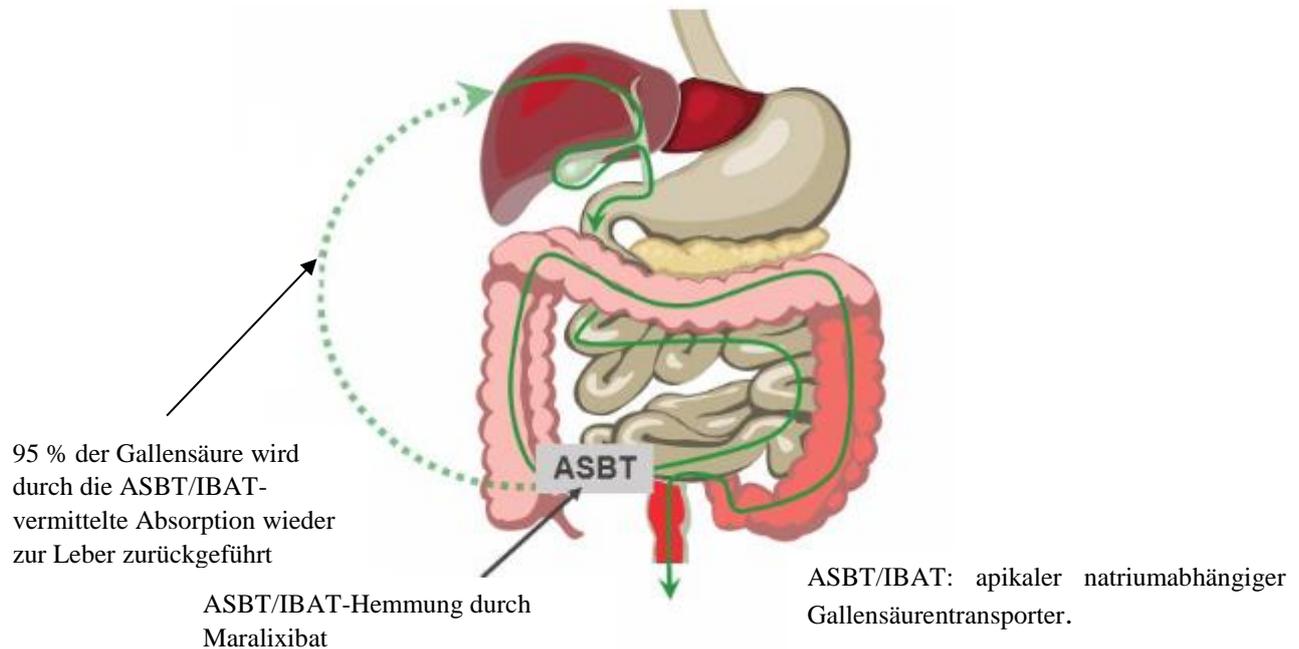


Abbildung 1: Unterbrechung des enterohepatischen Gallensäure-Kreislaufs durch Maralixibat
Quelle: [8]

Pharmakodynamik

Bei cholestatischen Lebererkrankungen wirkt Maralixibat durch Hemmung der ASBT/IBAT, was zu einer verringerten Rückresorption von Gallensäuren (vor allem der Salzformen) aus dem terminalen Ileum führt. In klinischen Studien bei Patienten mit cholestatischen Lebererkrankungen wurde während der Behandlung mit Maralixibat eine Verringerung der Serumgallensäurespiegel (sBA) gegenüber dem Ausgangswert beobachtet.[9]

Pharmakokinetik

Maralixibat wird nur geringfügig resorbiert, und die pharmakokinetischen Parameter können bei Dosen von weniger als 20 mg nicht zuverlässig berechnet werden. Bei pädiatrischen Patienten mit ALGS, die mit Maralixibat behandelt wurden, lagen die Plasmakonzentrationen in den meisten Proben unter der Bestimmungsgrenze (0,25 ng/ml). Die Maralixibat-Exposition war nach einmaliger oraler Verabreichung von 30 mg, 45 mg und 100 mg Maralixibat unter Nüchternbedingungen ungefähr dosisproportional. In vitro zeigt Maralixibat eine hohe Bindung (91 %) an menschliche Plasmaproteine.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Maralixibat wird nur minimal verstoffwechselt und scheint ein geringes Potenzial für klinisch relevante Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln zu haben. Nach einer oralen Einzeldosis von Maralixibat 30 mg bei gesunden erwachsenen Probanden hatte Maralixibat eine mittlere Plasmahalbwertszeit von 1,6 Stunden. Der überwiegende Teil der Ausscheidung von Maralixibat erfolgt über die Fäkalien, mit 94 % der fäkalen Ausscheidung als unverändertes Maralixibat.[8, 10]

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | orphan (ja / nein) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier^a |
|---|---------------------------|--------------------------------------|---|
| Livmarli wird angewendet zur Behandlung: [...] der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patienten ab dem Alter von 3 Monaten. | ja | 28.06.2024 | B |
| a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. | | | |

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der Fachinformation bzw. SmPC von Livmarli[®] entnommen.[1]

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: 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 |

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Angaben wurden der Fachinformation bzw. SmPC von Livmarli[®] entnommen.[1]

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Abschnitt 2.1

Die allgemeinen Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel wurden der SmPC bzw. Fachinformation von Livmarli[®] entnommen.[1]

Die Beschreibungen zum Wirkmechanismus von Livmarli[®] entstammen überwiegend den bei der Europäischen Zulassungsbehörde eingereichten Daten sowie einschlägigen Publikationen aus Fachzeitschriften, die im europäischen und amerikanischen Zulassungsprozess eingebracht

wurden. Ergänzt wurden diese Quellen durch eine unstrukturierte Handsuche in Medline (PubMed).

Abschnitt 2.2

Die Angaben zu den zugelassenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, entstammen der SmPC bzw. Fachinformation von Livmarli[®]. [1]

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Mirum Pharmaceuticals. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/Fachinformation Livmarli [online]. 06.2024. [Aufgerufen am 08.07.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/livmarli-epar-product-information_de.pdf.
2. Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Orphanet J Rare Dis*. 2009 Jan 8;4:1.Epub 2009/01/10.
3. Mehl A, Bohorquez H, Serrano MS, Galliano G, Reichman TW. Liver transplantation and the management of progressive familial intrahepatic cholestasis in children. *World J Transplant*. 2016 Jun 24;6(2):278-90.Epub 2016/07/01.
4. Maddirevula S, Alhebbi H, Alqahtani A, Algoufi T, Alsaif HS, Ibrahim N, et al. Identification of novel loci for pediatric cholestatic liver disease defined by KIF12, PPM1F, USP53, LSR, and WDR83OS pathogenic variants. *Genet Med*. 2019 May;21(5):1164-72.Epub 2018/09/27.
5. Herndon JH, Jr. Pathophysiology of pruritus associated with elevated bile acid levels in serum. *Arch Intern Med*. 1972 Oct;130(4):632-7.Epub 1972/10/01.
6. Kamath BM, Bason L, Piccoli DA, Krantz ID, Spinner NB. Consequences of JAG1 mutations. *J Med Genet*. 2003 Dec;40(12):891-5.
7. Kamath BM, Baker A, Houwen R, Todorova L, Kerkar N. Systematic Review: The Epidemiology, Natural History, and Burden of Alagille Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 Aug;67(2):148-56.Epub 2018/03/16.
8. Mirum Pharmaceuticals. Maralixibat Chloride CTD 2.5 Clinical overview. 2023.
9. Miethke AG, Moukarzel A, Porta G, Covarrubias Esquer J, Czubkowski P, Ordonez F, et al. Maralixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis (MARCH-PFIC): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. 2024 July;9(7):620-31.
10. Mirum Pharmaceuticals. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION - LIVMARLI® (maralixibat) oral solution [online]. 2024. [Aufgerufen am 05.07.2024]. URL: <https://files.mirumpharma.com/livmarli/livmarli-prescribinginformation.pdf>.