

Amendment



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

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

Wirkstoff: Maralixibat

Dossierbewertung vom 1. November 2024

Datum des Amendments: 9. Januar 2025

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Hintergrund.....	5
2 Fragestellung.....	5
3 Liste der verwendeten Quellen.....	5
4 Ergebnisse	6
4.1 Verzerrungspotential.....	6
4.2 Studiencharakteristika und Studienmedikation	7
4.3 Mortalität.....	9
4.4 Morbidität.....	9
4.5 Lebensqualität.....	14
4.6 Sicherheit	14
5 Fazit	18
Referenzen	21
Anhang	22

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Verzerrungspotential der Studie MARCH-PFIC (Gesamtpopulation)	6
Tabelle 2:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie MARCH-PFIC (Gesamtpopulation)	6
Tabelle 3:	Allgemeine Angaben; Studie RISE (Interim-Datenschnitt: 28.06.2023)	7
Tabelle 4:	Charakterisierung der Studienpopulation; Studie RISE (Interim-Datenschnitt: 28.06.2023)	7
Tabelle 5:	Responderanalyse zur Verbesserung im ItchRO(Obs) in der Erhebung am Morgen; Studie MARCH-PFIC, ITT-Population.....	9
Tabelle 6:	Mittlere Veränderung im Schweregrad des ItchRO(Obs) zu Woche 15–26 gegenüber Baseline; Studie MARCH-PFIC, ITT-Population (ergänzend dargestellt)	10
Tabelle 7:	Veränderung des Scores der „Klinischen Kratzskala“ im Vergleich zu Baseline; Studie RISE (Interim-Datenschnitt: 28.06.2023), Sicherheitspopulation (ergänzend dargestellt).....	11
Tabelle 8:	Körperliche Entwicklung anhand Körpergröße und Körpergewicht (z-Scores) zu Woche 18–26 gegenüber Baseline; Studie MARCH-PFIC, ITT-Population.....	11
Tabelle 9:	Körperliche Entwicklung anhand Körpergröße und Körpergewicht (z-Scores) im Vergleich zu Baseline; Studie RISE (Interim-Datenschnitt: 28.06.2023), Sicherheitspopulation.....	12
Tabelle 10:	Veränderung in der Fatigue gemessen anhand der PedsQL-Fatigue zu Woche 18–26 gegenüber Baseline; Studie MARCH-PFIC, ITT-Population.....	13
Tabelle 11:	Veränderung in der Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL-Gesamtscores zu Woche 18–26 gegenüber Baseline; Studie MARCH-PFIC, ITT-Population.....	14
Tabelle 12:	Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der verblindeten Behandlungsphase; Studie MARCH-PFIC, Sicherheitspopulation	15
Tabelle 13:	UE mit Inzidenz $\geq 10\%$; Studie MARCH-PFIC, Sicherheitspopulation	15
Tabelle 14:	UE von besonderem Interesse; Studie MARCH-PFIC, Sicherheitspopulation	16
Tabelle 15:	Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der Behandlungsphase; Studie RISE (Interim-Datenschnitt: 28.06.2023), Sicherheitspopulation.....	17
Tabelle 16:	UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ und aufgetreten bei mind. 2 Personen; Studie RISE, Sicherheitspopulation	17
Tabelle 17:	Veränderung der sBA zu Woche 18–26 gegenüber Baseline; Studie MARCH-PFIC, ITT-Population.....	22
Tabelle 18:	Veränderung der sBA zu Woche 13 gegenüber Baseline; Studie RISE (Interim-Datenschnitt: 28.06.2023), Sicherheitspopulation	22

Abkürzungsverzeichnis

EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ItchRO	Itch Reported Outcome
KI	Konfidenzintervall
N	Anzahl
(Obs)	Observer Version
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PedsQL-Fatigue	PedsQL – Multidimensional Fatigue Scale
PFIC	Progressive familiäre intrahepatische Cholestase
PT	Preferred Term
(Pt)	Patient Version
pU	pharmazeutischer Unternehmer
sBA	Serum-Gallensäure
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

1 Hintergrund

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

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen: Progressive familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC) ab dem Alter von 3 Monaten.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 26. Juli 2024 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studien wurden die pivotale Studie MARCH-PFIC sowie die supportive Studie RISE für die Nutzenbewertung herangezogen. MARCH-PFIC ist eine 26-wöchige randomisierte, placebo-kontrollierte und doppelblinde Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Maralixibat bei Patientinnen und Patienten mit PFIC ab einem Alter von 12 Monaten bis 18 Jahren. RISE ist eine offene Phase-II-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Maralixibat bei Säuglingen (< 12 Monate).

Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 2024 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 9. Dezember 2024 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme legte der pU Ergebnisdaten für die Gesamtpopulation der Studie MARCH-PFIC sowie einen aktuellen Datenschnitt der Studie RISE vor.

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um zusammenfassende Darstellung und Bewertung der Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie MARCH-PFIC sowie des aktualisierten Datenschnitts der Studie RISE.

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 22. November 2024 durch den pU im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung nachgereichten Informationen und Daten zu den Ergebnissen in der Gesamtpopulation der Studie MARCH-PFIC sowie einem neuen, aktuellen Datenschnitt der Studie RISE bewertet. Ausführungen zum Design der Studien sowie zur Bewertung der Endpunkte sind der Nutzenbewertung zu entnehmen [2].

3 Liste der verwendeten Quellen

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

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 22. November 2024 [6]
- Nachgereichte Daten zur schriftlichen Stellungnahme [3,5,7]
- Herstellerdossier [4]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [1]
- Nutzenbewertung [2]

4 Ergebnisse

4.1 Verzerrungspotential

Die Studie MARCH-PFIC liefert randomisierte, kontrollierte Daten über einen Zeitraum von insgesamt 26 Wochen. Das Verzerrungspotential für die Gesamtpopulation ist in Tabelle 1 dargestellt.

Bei der Studie RISE handelt es sich um eine einarmige Studie, weshalb von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen wird.

Tabelle 1: Verzerrungspotential der Studie MARCH-PFIC (Gesamtpopulation)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandlungsperson	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
MARCH-PFIC	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

Das Verzerrungspotential der Gesamtpopulation der Studie MARCH-PFIC auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte für die Gesamtpopulation wird in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie MARCH-PFIC (Gesamtpopulation)

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Todesfälle	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Pruritus (ItchRO(Obs))	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Körperliche Entwicklung	Ja	Ja	Nein	Ja ¹⁾	Hoch
PedsQL-Fatigue	Ja	Nein ²⁾	Nein	Ja ³⁾	Hoch
PedsQL	Ja	Nein ⁴⁾	Nein	Nein	Hoch
Unerwünschte Ereignisse	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

¹⁾ Es ist zu berücksichtigen, dass die Kinder der Maralixibat-Gruppe zu Baseline beim Körpergewicht (z-Score) mit -1,56 stärker von der Norm abweichen als im Vergleich zu Placebo mit -1,22.

²⁾ Für die PedsQL-Fatigue existieren elternberichtete Versionen ab einem Alter von 2 Jahren. Dementsprechend beziehen sich die Ergebnisse zur PedsQL-Fatigue auf eine Subpopulation der Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren, d. h. ohne die Kleinkinder im Alter von 1 Jahr. Der Anteil dieser Subpopulation geht aus den Ergebnissen nicht eindeutig hervor. Zudem kann die Rücklaufquote nicht abschließend bestimmt werden.

³⁾ Die Patientinnen und Patienten des Interventionsarms wiesen zu Baseline eine höhere Fatigue auf (58,3 Punkte), verglichen mit denen des Kontrollarms (67,0 Punkte).

⁴⁾ Bereits zu Baseline liegt die Rücklaufquote im Maralixibat-Arm für den PedsQL bei lediglich 87 %, wobei sie für die Veränderung zu Woche 18–26 weiter auf 83 % sinkt. Im Placebo-Arm liegt die Rücklaufquote für die Veränderung zu Woche 18–26 gegenüber Baseline bei 87 %.

Abkürzungen: ItchRO(Obs): Itch Reported Outcome (Observer Version); ITT: Intention to Treat; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PedsQL-Fatigue: PedsQL – Multidimensional Fatigue Scale.

4.2 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Studie MARCH-PFIC

Die allgemeinen Angaben und die Charakterisierung der Gesamtpopulation der Studie MARCH-PFIC sind der Nutzenbewertung zu entnehmen.

Studie RISE

Für die Studie RISE reichte der pU die Daten der im European Public Assessment Report (EPAR) enthaltenen Ergebnisse eines weiteren, von der European Medicines Agency (EMA) geforderten Interim-Datenschnitts vom 28.06.2023 nach. Im Gegensatz zu der im Dossier dargestellten Interim-Analyse vom 23.06.2022 existiert, laut Angaben des pU, für den Datenschnitt vom 28.06.2023 kein CSR; die Studie ist noch laufend. Die allgemeinen Angaben zu Studie RISE sind Tabelle 3 zu entnehmen. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts befanden sich noch 9 Säuglinge in der langfristigen Behandlungsphase, wobei die Kernstudienphase von allen abgeschlossen wurde. Die Studienpopulation ist in Tabelle 4 charakterisiert. Hinsichtlich Protokollverletzungen und Begleitmedikationen konnten keine Informationen identifiziert werden.

Tabelle 3: Allgemeine Angaben; Studie RISE (Interim-Datenschnitt: 28.06.2023)

Studie RISE Allgemeine Angaben	MRX
ITT-Population ¹⁾ , n (%)	10 (100)
Sicherheitspopulation ²⁾ , n (%)	10 (100)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	1 (10)
<i>Studienphase, n (%)</i>	
Kernstudie ³⁾	10 (100)
Langfristige Behandlungsphase ⁴⁾	9 (90)
Abgeschlossene Behandlung	0
Mittlere Behandlungsdauer ⁵⁾ , Tage (SD)	281,9 (158,24)
Mediane Behandlungsdauer, Tage (min; max)	257,5 (24; 532)
Mediane Beobachtungsdauer, Tage (SD)	310,0 (165,04)
Mediane Beobachtungsdauer, Tage (min; max)	257,5 (72; 532)
Durchschnittliche Dosis (µg/kg/Tag) (SD) (min; max)	1.001 (275,2) (450; 1179)

¹⁾ Alle eingeschlossenen Säuglinge.

²⁾ Alle eingeschlossenen Säuglinge, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

³⁾ Bestehend aus der Dosisescalation (Woche 1–6) und der stabilen Phase (Woche 6–13).

⁴⁾ Ab Woche 13.

⁵⁾ Behandlungsdauer = Datum der letzten Dosis des Studienmedikaments - Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments + 1 Tag.

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; MRX: Maralixibat; SD: Standardabweichung.

Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie RISE (Interim-Datenschnitt: 28.06.2023)

Studie RISE Charakterisierung der Studienpopulation	MRX N = 10
<i>Alter (Monate)</i>	
MW (SD)	6,6 (3,89)
Median (min; max)	6,0 (1; 11)
<i>Geschlecht, n (%)</i>	
männlich	7 (70,0)
weiblich	3 (30,0)

Studie RISE Charakterisierung der Studienpopulation	MRX N = 10
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i> kaukasisch/weiß nicht berichtet	6 (60,0) 4 (40,0)
<i>Ethnie, n (%)</i> hispanisch oder lateinamerikanisch nicht hispanisch oder lateinamerikanisch nicht berichtet	0 9 (90,0) 1 (10,0)
<i>Körpergröße (z-score)</i> MW (SD) Median (min; max)	-1,55 (1,13) -1,12 (-3,44; -0,36)
<i>Körpergewicht (z-score)</i> MW (SD) Median (min; max)	-1,49 (0,95) -1,41 (-3,77; -0,36)
<i>Ausgewählte Begleittherapie zu Baseline, n (%)¹⁾</i> UDCA Rifampicin	9 (90,0) 6 (60,0)
<i>PFIC-Typ (Genotyp), n (%)</i> PFIC2 (ABCB11) PFIC1 (ATP8B1) PFIC4 (TJP2)	7 (70,0) 2 (20,0) 1 (10,0)
<i>Score „Klinische Kratzskala“</i> MW (SD) Median (min; max)	1,6 (1,21) 2,0 (0; 3)
<i>Morgendlicher ItchRO(Obs), 4-wöchentlicher mittlerer Schweregrad-Score</i> n (%) MW (SD) Median (min; max)	6 (60,0) 0,98 (1,01) 0,67 (0,00; 2,29)
<i>Gesamt-sBA (µmol/l)</i> n (%) MW (SD) Median (min; max)	9 (90,0) 228,32 (107,53) 234,88 (60,9; 391,7)
<i>Gesamtbilirubin (µmol/l)</i> n (%) MW (SD) Median (min; max)	10 (100) 41,02 (23,65) 33,63 (12,9; 79,3)
<i>Direktes Bilirubin (µmol/l)</i> n (%) MW (SD) Median (min; max)	10 (100) 30,96 (18,65) 25,34 (8,7; 64,8)

¹⁾ Behandlungen, die vor der ersten Dosis des Studienmedikaments begonnen wurden, gelten als vorherige Behandlungen, unabhängig davon, ob sie vor der ersten Dosis des Studienmedikaments beendet wurden oder nicht. Jede Behandlung, die nach der ersten Dosis des Studienmedikaments fortgesetzt oder begonnen wird, wird als Begleitbehandlung betrachtet. Wenn eine Behandlung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments beginnt und nach der ersten Dosis des Studienmedikaments fortgesetzt wird, gilt das Medikament sowohl als vorherige als auch als begleitende Behandlung.

Abkürzungen: ItchRO(Obs): Itch Reported Outcome (Observer Version); MRX: Maralixibat; MW: Mittelwert; PFIC: Progressive familiäre intrahepatische Cholestase; sBA: Serum-Gallensäure; SD: Standardabweichung; UDCA: Ursodeoxycholsäure.

4.3 Mortalität

In der Gesamtpopulation der Studie MARCH-PFIC sowie in der Studie RISE (Interim-Datenschnitt: 28.06.2023) traten keine Todesfälle auf.

4.4 Morbidität

Pruritus

ItchRO

Die patientenberichtete Version des elektronischen Patiententagebuchs „Itch Reported Outcome“ (ItchRO(Pt)) wurde nur von einer Subpopulation aller Patientinnen und Patienten in der Studie MARCH-PFIC ab einem Alter von 9 Jahren ausgefüllt, was auf 9 Personen (19 %) aus dem Maralixibat-Arm und auf 8 (17 %) aus dem Placebo-Arm zutraf. Die Rücklaufquote in dieser Subpopulation in der Auswertung – Woche 15–26 im Vergleich zu Baseline – betrug jedoch lediglich 67 % (6 Personen) bzw. 63 % (5 Personen) und daher werden die Ergebnisse des ItchRO(Pt) im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Die Ergebnisse der betreuerberichteten Version (ItchRO(Obs)) für die Gesamtpopulation der Studie sind in Tabelle 5 (Responderanalyse) und Tabelle 6 (kontinuierliche Analysen, ergänzend dargestellt) aufgeführt.

Tabelle 5: Responderanalyse zur Verbesserung im ItchRO(Obs) in der Erhebung am Morgen; Studie MARCH-PFIC, ITT-Population

Studie MARCH-PFIC Morgendlicher ItchRO(Obs) ¹⁾	Gesamtpopulation		
	MRX N = 47	PBO N = 46	RR [95%-KI]; p-Wert ²⁾
Anzahl fehlender Werte ³⁾	2 (4,3)	4 (8,7)	-
Verbesserung ≥ 1 Punkt oder Schweregrad-Score ≤ 1 zu Woche 15–26, n (%) ⁴⁾	27 (57,5)	10 (21,7)	2,64 [1,45; 4,82]; 0,0004

¹⁾ Skala von 0 bis 4; höhere Werte entsprechen einer höheren Belastung.

²⁾ p-Wert berechnet mittels Barnard's exaktem Test.

³⁾ Fehlende Werte wurden als Non-Responder gewertet.

⁴⁾ Verwendet wurde der mittlere Schweregrad der drei 4-Wochen-Perioden (Wochen 15–18, 19–22 und 23–26). Eine Person wurde als Non-Responder klassifiziert, wenn der mittlere 4-wöchentliche Score zu Baseline oder alle drei 4-Wochen-Perioden fehlten.

Abkürzungen: ItchRO(Obs): Itch Reported Outcome (Observer Version); ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MRX: Maralixibat; PBO: Placebo; RR: Relatives Risiko.

Tabelle 6: Mittlere Veränderung im Schweregrad des ItchRO(Obs) zu Woche 15–26 gegenüber Baseline; Studie MARCH-PFIC, ITT-Population (ergänzend dargestellt)

Studie MARCH-PFIC ItchRO(Obs) ¹⁾	Gesamtpopulation	
	MRX N = 47	PBO N = 46
Morgendlicher ItchRO(Obs)		
<i>Baseline</i>		
Rücklauf, n (%)	46 (97,9)	46 (100)
MW (SD)	2,86 (0,84)	2,92 (0,84)
<i>Veränderung zu Woche 15–26²⁾</i>		
Rücklauf, n (%) ³⁾	45 (95,7)	42 (91,3)
LS-MW (SE)	-1,47 (0,19)	-0,27 (0,18)
LS-MWD [95%-KI] ²⁾		-1,19 [-1,64; -0,75]
p-Wert		< 0,0001
SMD [95%-KI] ⁴⁾		-1,11 [-1,55; -0,67]
Abendlicher ItchRO(Obs)		
<i>Baseline</i>		
Rücklauf, n (%)	46 (97,9)	46 (100)
MW (SD)	2,81 (0,78)	2,81 (0,88)
<i>Veränderung zu Woche 15–26²⁾</i>		
Rücklauf, n (%) ³⁾	45 (95,7)	42 (91,3)
LS-MW (SE)	-1,48 (0,19)	-0,34 (0,18)
LS-MWD [95%-KI] ²⁾		-1,14 [-1,59; -0,70]
p-Wert		< 0,0001
SMD [95%-KI] ⁴⁾		-1,06 [-1,50; -0,63]
Maximum aus Abend und Morgen ItchRO(Obs)		
<i>Baseline</i>		
Rücklauf, n (%)	46 (97,9)	46 (100)
MW (SD)	3,01 (0,78)	3,05 (0,79)
<i>Veränderung zu Woche 15–26²⁾</i>		
Rücklauf, n (%) ³⁾	45 (95,7)	42 (91,3)
LS-MW (SE)	-1,53 (0,19)	-0,34 (0,18)
LS-MWD [95%-KI] ²⁾		-1,19 [-1,64; -0,75]
p-Wert		< 0,0001
SMD [95%-KI] ⁴⁾		-1,10 [-1,54; -0,66]

¹⁾ Skala von 0 bis 4; höhere Werte entsprechen einer höheren Belastung.

²⁾ Schätzer aus einem MMRM mit „Veränderung zu Baseline“ als abhängiger Variable und den festen kategoriellen Effekten „Behandlungsgruppe“, „Zeitpunkt“, „PFIC-Typ“ und „Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt“ und den kontinuierlichen festen Kovariaten „Mittlerer Baseline-Score“ und „Interaktion zwischen Baseline-Score und Zeitpunkt“.

³⁾ Werte zu Baseline und zu Woche 15–26 vorhanden.

⁴⁾ SMD nach Hedges' g.

Abkürzungen: ItchRO(Obs): Itch Reported Outcome (Observer Version); ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Kleinste Quadrate; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MRX: Maralixibat; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; PBO: Placebo; PFIC: Progressive familiäre intrahepatische Cholestase; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz.

Eine Erhebung des ItchRO(Obs) in der Studie RISE wurde erst mit Protokollamendment 5 vom 14.01.2022 implementiert. Den nachgereichten Unterlagen zu Studie RISE lässt sich entnehmen, dass 9 von 10 Säuglingen erst nach dem 14.01.2022 ihre Screening-Visite hatten, sodass vollständige Werte für den ItchRO(Obs) zu erwarten sind. Es ist unklar, weshalb nur Werte für 60 % der Säuglinge zu Baseline und für 50 % für die Veränderung zu Woche 13 vorliegen. Die Ergebnisse werden in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Klinische Kratzskala (ergänzend dargestellt)

Für die klinischen Kratzskala in der Studie MARCH-PFIC legt der pU weder Rücklaufquoten noch Ergebnisse für die Gesamtpopulation vor.

Die Ergebnisse zur klinischen Kratzskala aus der Studie RISE sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Veränderung des Scores der „Klinischen Kratzskala“ im Vergleich zu Baseline; Studie RISE (Interim-Datenschnitt: 28.06.2023), Sicherheitspopulation (ergänzend dargestellt)

Studie RISE Klinische Kratzskala ¹⁾	MRX N = 10	
	Beobachteter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
<i>Baseline²⁾</i>		
Rücklauf, n (%)	10 (100)	-
MW (SD)	1,55 (1,21)	
Median (min; max)	2,0 (0; 3)	
<i>Woche 13</i>		
Rücklauf, n (%)	10 (100)	10 (100)
MW (SD)	1,7 (1,57)	0,15 (1,42)
Median (min; max)	2,0 (0; 4)	0,0 (-2,5; 3)

¹⁾ Werte von 0 bis 4; höhere Werte entsprechen einer höheren Belastung.

²⁾ Mittelwert der letzten 2 nicht-fehlenden Messungen vor der ersten Dosis von Maralixibat oder letzte Messung vor der ersten Dosis, wenn nur ein Wert vorlag.

Abkürzungen: MRX: Maralixibat; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

Körperliche Entwicklung

Tabelle 8: Körperliche Entwicklung anhand Körpergröße und Körpergewicht (z-Scores) zu Woche 18–26 gegenüber Baseline; Studie MARCH-PFIC, ITT-Population

Studie MARCH-PFIC Körperliche Entwicklung	Gesamtpopulation	
	MRX N = 47	PBO N = 46
Körpergröße (z-Score)		
<i>Baseline</i>		
n (%)	46 (97,9)	46 (100)
MW (SD)	-2,01 (1,35)	-1,91 (1,32)
<i>Veränderung zu Woche 18–26²⁾</i>		
n (%) ²⁾	44 (93,6)	42 (91,3)
LS-MW (SE)	0,18 (0,08)	-0,02 (0,08)
LS-MWD [95%-KI] ¹⁾		0,19 [0,00; 0,39]
p-Wert		0,0454
SMD [95%-KI] ³⁾		0,42 [0,01; 0,83]

Studie MARCH-PFIC Körperliche Entwicklung	Gesamtpopulation	
	MRX N = 47	PBO N = 46
Körpergewicht (z-Score)		
<i>Baseline</i>		
n (%)	46 (97,9)	46 (100)
MW (SD)	-1,56 (1,38)	-1,22 (1,22)
<i>Veränderung zu Woche 18–26¹⁾</i>		
n (%) ²⁾	44 (93,6)	42 (91,3)
LS-MW (SE)	0,29 (0,07)	0,03 (0,07)
LS-MWD [95%-KI] ¹⁾	0,26 [0,09; 0,44]	
p-Wert	0,0031	
SMD [95%-KI] ³⁾	0,63 [0,21; 1,05]	

¹⁾ Durchschnitt der Wochen 18, 22 und 26 aus dem MMRM als gleich gewichteter Durchschnitt der 3 individuellen Visiten-spezifischen Schätzer. Schätzer aus dem MMRM mit „Veränderung zu Baseline“ als abhängiger Variable und den festen kategoriellen Effekten „Behandlungsgruppe“, „Zeitpunkt“, „PFIC-Typ“ und „Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt“ und den kontinuierlichen festen Kovariaten „Mittlerer Baseline-Score“ und „Interaktion zwischen Baseline-Score und Zeitpunkt“.

²⁾ Werte zu Baseline und zu Woche 15–26 vorhanden.

³⁾ SMD nach Hedges' g.

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Kleinste Quadrate; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MRX: Maralixibat; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; PBO: Placebo; PFIC: Progressive familiäre intrahepatische Cholestase; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz.

Die Ergebnisse zur Veränderung der z-Scores für Körpergewicht und Körpergröße zum Ende der Kernstudie (Woche 13) der Studie RISE sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Körperliche Entwicklung anhand Körpergröße und Körpergewicht (z-Scores) im Vergleich zu Baseline; Studie RISE (Interim-Datenschnitt: 28.06.2023), Sicherheitspopulation

Studie RISE Körperliche Entwicklung	MRX N = 10	
	Beobachteter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
Körpergröße (z-Score)		
<i>Baseline</i>		
n (%)	10 (100)	-
MW (SD)	-1,55 (1,13)	-
Median (min; max)	-1,12 (-3,44; -0,36)	-
<i>Woche 13</i>		
n (%)	9 (90,0)	9 (90,0)
MW (SD)	-1,64 (1,31)	-0,06 (0,60)
Median (min; max)	-0,97 (-4,06; -0,23)	0,07 (-0,73; 1,21)
Körpergewicht (z-Score)		
<i>Baseline</i>		
n (%)	10 (100)	-
MW (SD)	-1,49 (0,95)	-
Median (min; max)	-1,41 (-3,77; -0,36)	-
<i>Woche 13</i>		
n (%)	9 (90,0)	9 (90,0)
MW (SD)	-1,11 (1,10)	0,37 (0,37)
Median (min; max)	-1,07 (-3,78; -0,05)	0,19 (-0,02; 0,93)

Abkürzungen: MRX: Maralixibat; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

PedsQL-Fatigue

Die „Pediatric Quality of Life Inventory – Multidimensional Fatigue Scale“ (PedsQL-Fatigue) wurde nur in der Studie MARCH-PFIC erhoben. In der Auswertung von Baseline bis Woche 18–26 lag die Rücklaufquote sowohl im Interventionsarm als auch im Kontrollarm unter 70 %. Allerdings existieren nur elternberichtete Versionen der PedsQL-Fatigue ab 2 Jahren, wohingegen Kinder ab 1 Jahr in die Studie MARCH-PFIC eingeschlossen werden konnten. Wie viele Kinder in der Studie unter 1 Jahr alt waren und aus diesem Grund nicht für die Erhebung der PedsQL-Fatigue in Frage kamen, geht aus den Studienunterlagen nicht hervor. Die Altersgruppe ≤ 2 Jahre bestand aus 16 Kindern (34 %) im Interventionsarm und 15 (33 %) im Kontrollarm. In Verbindung mit den Verteilungsdaten für das Alter der Kinder erscheint es wahrscheinlich, dass die Rücklaufquote für die PedsQL-Fatigue für die Subpopulation der Patientinnen und Patienten ≥ 2 Jahre über 70 % liegt. Entsprechend werden die Ergebnisse der PedsQL-Fatigue in der Nutzenbewertung berücksichtigt und in Tabelle 10 dargestellt.

Für die selbstberichtete Version der PedsQL-Fatigue liegen die Rücklaufquoten im Interventionsarm unter 70 %, weshalb die Ergebnisse nicht dargestellt werden.

Tabelle 10: Veränderung in der Fatigue gemessen anhand der PedsQL-Fatigue zu Woche 18–26 gegenüber Baseline; Studie MARCH-PFIC, ITT-Population

Studie MARCH-PFIC PedsQL-Fatigue ¹⁾	Gesamtpopulation	
	MRX N = 47 ²⁾	PBO N = 46 ²⁾
<i>Baseline</i>		
Rücklauf, n (%)	30 (63,8)	31 (67,4)
MW (SD)	58,29 (18,84)	67,03 (19,94)
<i>Veränderung zu Woche 18–26³⁾</i>		
Rücklauf, n (%) ⁴⁾	29 (61,7)	29 (63,0)
LS-MW (SE)	18,84 (3,76)	1,77 (3,20)
LS-MWD [95%-KI] ³⁾	17,07 [8,86; 25,28]	
p-Wert	0,0001	
SMD [95%-KI] ⁵⁾	1,06 [0,52; 1,59]	

¹⁾ Skala von 0 bis 100, höhere Werte entsprechen einer geringeren Fatigue.

²⁾ Die elternberichtete Version wurde erst ab 2 Jahren eingesetzt. Wie viele Kinder in der Studie unter 2 Jahre alt waren und aus diesem Grund nicht für die Erhebung der PedsQL-Fatigue in Frage kamen, geht aus den Studienunterlagen nicht hervor.

³⁾ Durchschnitt der Wochen 18, 22 und 26 aus dem MMRM als gleich gewichteter Durchschnitt der 3 individuellen Visiten-spezifischen Schätzer. Schätzer aus dem MMRM mit „Veränderung zu Baseline“ als abhängiger Variable und den festen kategoriellen Effekten „Behandlungsgruppe“, „Zeitpunkt“, „PFIC-Typ“ und „Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt“ und den kontinuierlichen festen Kovariaten „Mittlerer Baseline-Score“ und „Interaktion zwischen Baseline-Score und Zeitpunkt“.

⁴⁾ Werte zu Baseline und zu Woche 15–26 vorhanden.

⁵⁾ SMD nach Hedges' g.

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Kleinste Quadrate; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MRX: Maralixibat; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; PBO: Placebo; PedsQL-Fatigue: Pediatric Quality of Life Inventory – Multidimensional Fatigue Scale; PFIC: Progressive Familiäre Intrahepatische Cholestase; SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz.

4.5 Lebensqualität

Für die Gesamtpopulation der Studie MARCH-PFIC können lediglich die Ergebnisse der elternberichteten Version des PedsQL berücksichtigt werden, da für die selbstberichtete Version (ab 8 Jahren) lediglich Rücklaufquoten und keine Ergebnisse vorgelegt wurden. Bezogen auf die Population ≥ 8 Jahre liegt die Rücklaufquote im Interventionsarm jedoch unter 70 %. Die Ergebnisse der elternberichteten Version für die Gesamtpopulation der Studie MARCH-PFIC sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Veränderung in der Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL-Gesamtscores zu Woche 18–26 gegenüber Baseline; Studie MARCH-PFIC, ITT-Population

Studie MARCH-PFIC PedsQL ¹⁾	Gesamtpopulation	
	MRX N = 47	PBO N = 46
<i>Baseline</i>		
Rücklauf, n (%)	41 (87,2)	44 (95,7)
MW (SD)	58,70 (19,20)	65,06 (17,38)
<i>Veränderung zu Woche 18-26²⁾</i>		
Rücklauf, n (%)	39 (83,0)	40 (87,0)
LS-MW (SE)	11,93 (3,71)	5,20 (3,34)
LS-MWD [95%-KI] ²⁾		6,73 [-1,39; 14,86]
p-Wert		0,1031

¹⁾ Skala von 0 bis 100, höhere Werte entsprechen einer besseren Lebensqualität.

²⁾ Durchschnitt der Wochen 18, 22 und 26 aus dem MMRM als gleich gewichteter Durchschnitt der 3 individuellen Visiten-spezifischen Schätzer. Schätzer aus dem MMRM mit „Veränderung zu Baseline“ als abhängiger Variable und den festen kategoriellen Effekten „Behandlungsgruppe“, „Zeitpunkt“, „PFIC-Typ“ und „Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt“ und den kontinuierlichen festen Kovariaten „Mittlerer Baseline-Score“ und „Interaktion zwischen Baseline-Score und Zeitpunkt“.

³⁾ Werte zu Baseline und zu Woche 15–26 vorhanden.

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Kleinste Quadrate; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MRX: Maralixibat; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; PBO: Placebo; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PFIC: Progressive Familiäre Intrahepatische Cholestase; SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler.

4.6 Sicherheit

Studie MARCH-PFIC

Für die Studie MARCH-PFIC stellt der pU mit seiner Stellungnahme klar, dass die Klassifikation des Schweregrads der unerwünschten Ereignisse (UE) nicht nach „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE) erfolgte, sondern nach der im Protokoll angegebenen studienspezifischen Einteilung in „mild“, „moderat“ und „schwer“. Weiterhin liegen nun Daten zur medianen Behandlungs- und Beobachtungsdauer vor, die mit jeweils 183 Tagen in beiden Studienarmen für die Gesamtpopulation identisch ist.

Die Gesamtraten der UE sind in Tabelle 12 aufgeführt, die UE nach Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT) in Tabelle 13. In der Gesamtpopulation traten schwere UE und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT nicht bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten auf.

Tabelle 12: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der verblindeten Behandlungsphase; Studie MARCH-PFIC, Sicherheitspopulation

Studie MARCH-PFIC Zusammenfassung der UE <i>Personen mit mind. einem ...</i>	Gesamtpopulation		RR [95%-KI]; p-Wert
	MRX N = 47 n (%)	PBO N = 46 n (%)	
UE (ergänzend dargestellt)	47 (100)	43 (93,5)	1,07 [0,98; 1,17]; 0,0767
schweren UE ¹⁾	3 (6,4)	3 (6,5)	0,98 [0,21; 4,60]; 0,9784
SUE	5 (10,6)	3 (6,5)	1,63 [0,41; 6,43]; 0,4814
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	1 (2,1)	0	2,94 [0,12; 70,30]; 0,3225

¹⁾ In den Studienunterlagen war eine Schweregradeinteilung anhand der Kategorien „mild“, „moderat“ und „schwer“ vorgesehen.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MRX: Maralixibat; PBO: Placebo; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 13: UE mit Inzidenz ≥ 10 %; Studie MARCH-PFIC, Sicherheitspopulation¹⁾

Studie MARCH-PFIC UE <i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	Gesamtpopulation		RR [95%-KI]; p-Wert
	MRX N = 47 n (%)	PBO N = 46 n (%)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	18 (38,3)	13 (28,3)	1,36 [0,75; 2,44]; 0,3072
Fieber	17 (36,2)	13 (28,3)	1,28 [0,70; 2,32]; 0,4171
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	15 (31,9)	10 (21,7)	1,47 [0,74; 2,92]; 0,2710
Rhinorrhoe	8 (17,0)	5 (10,9)	1,57 [0,55; 4,43]; 0,3949
Husten	7 (14,9)	5 (10,9)	1,37 [0,47; 4,01]; 0,5649
Erkrankungen der Haut u. des Unterhautgewebes	10 (21,3)	12 (26,1)	0,82 [0,39; 1,70]; 0,5873
Pruritus	5 (10,6)	8 (17,4)	0,61 [0,22; 1,73]; 0,3504
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	35 (74,5)	17 (37,0)	2,02 [1,33; 3,05]; 0,0003
Abdominalschmerz	10 (21,3)	3 (6,52)	3,26 [0,96; 11,10]; 0,0413
Diarrhö	27 (57,4)	9 (19,6)	2,94 [1,56; 5,54]; 0,0002
Erbrechen	3 (6,38)	5 (10,9)	0,59 [0,15; 2,32]; 0,4429
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	26 (55,3)	25 (54,3)	1,02 [0,70; 1,47]; 0,9254
Grippe	6 (12,8)	2 (4,3)	2,94 [0,62; 13,80]; 0,1499
Nasopharyngitis	5 (10,6)	2 (4,3)	2,45 [0,50; 11,98]; 0,2529
Infektion obere Atemwege	3 (6,4)	6 (13,0)	0,49 [0,13; 1,84]; 0,2800
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (4,3)	10 (21,7)	0,20 [0,05; 0,85]; 0,0124
Hyperbilirubinämie	0	5 (10,9)	0,09 [0,01; 1,57]; 0,0208
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	11 (23,4)	11 (23,9)	0,98 [0,47; 2,03]; 0,9542

Studie MARCH-PFIC UE <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	Gesamtpopulation		RR [95%-KI]; p-Wert
	MRX N = 47 n (%)	PBO N = 46 n (%)	
Untersuchungen	24 (51,1)	18 (39,1)	1,30 [0,83; 2,06]; 0,2502
Alanin-Aminotransferase erhöht	6 (12,8)	3 (6,5)	1,96 [0,52; 7,36]; 0,3111
Bilirubin im Blut erhöht	7 (14,9)	4 (8,7)	1,71 [0,54; 5,46]; 0,3574
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6 (12,8)	8 (17,4)	0,73 [0,28; 1,95]; 0,5351

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

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MRX: Maralixibat; PBO: Placebo; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 14: UE von besonderem Interesse; Studie MARCH-PFIC, Sicherheitspopulation

Studie MARCH-PFIC UE von besonderem Interesse ¹⁾ Jeglicher Schweregrad	Gesamtpopulation		RR [95%-KI]; p-Wert
	MRX N = 47 n (%)	PBO N = 46 n (%)	
Diarrhö ²⁾	29 (61,7)	9 (19,6)	3,15 [1,68; 5,91]; < 0,0001
Mangel an fettlöslichen Vitaminen ³⁾	12 (25,5)	15 (32,6)	0,78 [0,41; 1,49]; 0,4547
Erhöhte Transaminasen ⁴⁾	7 (14,9)	3 (6,5)	2,28 [0,63; 8,30]; 0,1950
Erhöhtes Bilirubin ⁵⁾	7 (14,9)	9 (19,6)	0,76 [0,31; 1,87]; 0,5528

¹⁾ In den Studienunterlagen wird der Begriff „Ereignis von klinischem Interesse“ definiert, im Dossier dagegen als „UE von besonderem Interesse“ bezeichnet.

²⁾ Umfasst UE der PT und LLT „Diarrhö“, „Intermittierende Diarrhö“, „Erhöhte Stuhlentleerung“ und „Gastroenteritis“.

³⁾ Umfasst viele im Anhang des SAP gelistete, SOC-übergreifende PT.

⁴⁾ Umfasst UE der PT und LLT „Erhöhte Leberenzyme“, „Transaminasen anomal“, „Transaminasen erhöht“, „Alanin-Aminotransferase erhöht“, „Aspartat-Aminotransferase erhöht“, „Aspartat-Aminotransferase anomal“ und „Alanin-Aminotransferase anomal“.

⁵⁾ Umfasst UE der PT und LLT „Bilirubin im Blut erhöht“, „Bilirubin im Blut anomal“ und „Hyperbilirubinämie“.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LLT: Lowest Level Term; MRX: Maralixibat; PBO: Placebo; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Studie RISE

Zum Interim-Datenschnitt vom 28.06.2023 hatten bereits alle Säuglinge die Kernstudienphase abgeschlossen, wobei 1 Säugling die Studie bzw. die Studienmedikation aufgrund eines UE abbrach. Die Gesamtraten der UE sind in Tabelle 15 aufgeführt, UE nach SOC und PT in Tabelle 16.

Tabelle 15: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der Behandlungsphase; Studie RISE (Interim-Datenschnitt: 28.06.2023), Sicherheitspopulation

Studie RISE Zusammenfassung der UE <i>Personen mit mind. einem ...</i>	MRX N = 10 <i>n (%)</i>
UE (ergänzend dargestellt)	10 (100)
UE CTCAE-Grad ≥ 3 ¹⁾	1 (10,0)
SUE	3 (30,0)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	1 (10,0)

¹⁾ Die Beurteilung des Schweregrads erfolgte laut Studienprotokoll und SAP anhand CTCAE-Version 5.0.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MRX: Maralixibat; SAP: Statistischer Analyseplan; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 16: UE mit Inzidenz ≥ 10 % und aufgetreten bei mind. 2 Personen; Studie RISE, Sicherheitspopulation¹⁾

Studie RISE UE MedDRA-Systemorganklasse <i>Preferred Term</i>	MRX N = 10 <i>n (%)</i>
Blut und Störungen des lymphatischen Systems	2 (20,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (60,0)
Diarrhö	3 (30,0)
Erbrechen	5 (50,0)
Allgemeine Erkrankungen und Veränderungen am Verabreichungsort	3 (30,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (90,0)
Verletzungen, Vergiftungen und verfahrensbedingte Komplikationen	2 (20,0)
Laborwertveränderungen	4 (40,0)
Muskuloskelettale und Bindegewebsstörungen	2 (20,0)
Nervensystem	2 (20,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums	6 (60,0)

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

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

In der Studie RISE ereigneten sich 3 SUE (30 %), wobei lediglich Ereignisse der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (n = 2; 20 %) bei mehr als einem Säugling auftraten.

5 Fazit

Im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme legt der pU Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit für die Gesamtpopulation der Studie MARCH-PFIC sowie einen aktualisierten Datenschnitt für die Studie RISE vor, der auch dem EPAR der EMA zugrunde lag.

Studie MARCH-PFIC

Allgemeine Angaben zur Studie sowie die Charakterisierung der Gesamtpopulation sind der Nutzenbewertung zu entnehmen. Der pU legt mit der schriftlichen Stellungnahme zusätzlich Angaben zur medianen Behandlungs- und Beobachtungsdauer vor, die mit jeweils 183 Tagen für den Behandlungs- und den Placebo-Arm gleich ist. Insgesamt wird auf Studienebene von einem geringen Verzerrungspotential für die Studie MARCH-PFIC ausgegangen.

In der Gesamtpopulation traten zum finalen Datenschnitt der Studie MARCH-PFIC keine Todesfälle auf. Die Ergebnisse zum Pruritus anhand des ItchRO(Obs) sind vergleichbar zur PFIC-Population und es zeigen sich sowohl bei der Responderanalyse für den morgendlichen Wert (RR: 2,64 (95%-KI: [1,45; 4,82])) als auch bei den kontinuierlichen Analysen statistisch signifikante Vorteile von Maralixibat gegenüber Placebo zu Woche 15–26 gegenüber Baseline. Darüber hinaus liegen nun auch Angaben zur Anzahl fehlender Werte für die ItchRO(Obs)-Analysen vor. Aufgrund der geringen Anzahl fehlender Werte (in jeder Analyse unter 10 %), wird von einem geringen Verzerrungspotential für den Endpunkt „ItchRO(Obs)“ ausgegangen. Für den ItchRO(Pt), der von einer Subpopulation aller Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 9 Jahren ausgefüllt werden sollte, liegen die Rücklaufquoten nach Angaben des pU auch bezogen auf diese Subpopulation in beiden Studienarmen unter 70 % und die Ergebnisse werden nicht berücksichtigt. Für die in der Nutzenbewertung ergänzend berücksichtigte klinische Kratzskala legt der pU weder Rücklaufquoten noch Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Studie MARCH-PFIC vor.

In Bezug auf die Körpergröße zeigt sich für die Veränderung zu Woche 18–26 gegenüber Baseline ein knapp statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Maralixibat (LS-MWD: 0,19 (95%-KI: [0,00; 0,39])). Das untere Konfidenzintervall (KI) des Hedges' g überschreitet dabei nicht den Schwellenwert von 0,2. Beim Körpergewicht zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Maralixibat (LS-MWD: 0,26 (95%-KI: [0,09; 0,44])), wobei das KI des Hedges' g vollständig über dem Schwellenwert von 0,2 liegt. Bei beiden Parametern verbesserten sich die Patientinnen und Patienten des Maralixibat-Arms im Studienverlauf, wohingegen die Studienteilnehmenden des Placebo-Arms unverändert blieben. Zu Baseline zeigten sich insbesondere für den z-Score des Körpergewichts Unterschiede zwischen den Studienarmen, wobei für Personen aus dem Maralixibat-Arm größere Abweichungen von der Norm dokumentiert sind. Kurzfristige Aufholeffekte sind nicht ausgeschlossen. Langzeitdaten für die Gesamtpopulation fehlen, genau wie Ergebnisse in den zugrundeliegenden natürlichen Einheiten (z. B. kg oder cm). Aufgrund der Unterschiede zu Baseline im Endpunkt „Körperliche Entwicklung“ wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt in der Gesamtpopulation mit „hoch“ bewertet. Aus Transparenzgründen wurden Ergebnisse zum Serum-Gallensäure (sBA)-Spiegel im Anhang berichtet.

Versionen der PedsQL-Fatigue existieren lediglich ab einem Alter von 2 Jahren, weshalb Ergebnisse zur PedsQL-Fatigue im Elternbericht lediglich für eine Subpopulation der Studie MARCH-PFIC vorliegen. Wie viele Kinder in der Studie 1 Jahr alt waren und aus diesem Grund nicht für die Erhebung der PedsQL-Fatigue in Frage kamen, geht aus den Studienunterlagen nicht hervor. Die Altersgruppe ≤ 2 Jahre bestand aus 16 Kindern (34 %) im Interventionsarm und 15 (33 %) im Kontrollarm. In Verbindung mit den Verteilungsdaten für das Alter zu Baseline erscheint es wahrscheinlich, dass die Rücklaufquote der PedsQL-Fatigue für die Subpopulation der Patientinnen und Patienten ≥ 2 Jahre über 70 % liegt. Dabei zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Maralixibat im Vergleich zu Placebo (LS-MWD: 17,07 (95%-KI: [8,86; 25,28])). Das KI des Hedges' g liegt zudem

vollständig über dem Schwellenwert von 0,2. Responderanalysen wurden nicht durchgeführt. Das Verzerrungspotential für die PedsQL-Fatigue wird aufgrund der unklaren Rücklaufquote bezogen auf die Subpopulation ≥ 2 Jahre in Verbindung mit den Unterschieden im Mittelwert von knapp 9 Punkten zu Baseline als hoch bewertet. Für die selbstberichtete Version der PedsQL-Fatigue liegen die Rücklaufquoten im Interventionsarm bezogen auf die Population über 8 Jahren, ab der eine Erhebung vorgesehen war, unter 70 %, weshalb die Ergebnisse nicht dargestellt werden.

Auch für die Gesamtpopulation der Studie MARCH-PFIC können lediglich die Ergebnisse der elternberichteten Version des PedsQL berücksichtigt werden, da bezogen auf die Population ≥ 8 Jahre die Rücklaufquote im Interventionsarm unter 70 % für die selbstberichtete Version liegt. In der elternberichteten Version zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im PedsQL-Gesamtscore. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt wird aufgrund des Anteils fehlender Werte bereits zu Baseline, insbesondere im Maralixibat-Arm, mit hoch bewertet.

Die Ergebnisse zur Sicherheit in der Gesamtpopulation der Studie MARCH-PFIC sind vergleichbar zu denen der PFIC-Population aus der Nutzenbewertung. Auf Ebene der Gesamtraten liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor. Auf Ebene der SOC und PT zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (RR: 2,02 (95%-KI: [1,33; 3,05])) und den PT „Diarrhö“ (RR: 2,94 (95%-KI: [1,56; 5,54])) zuungunsten von Maralixibat sowie für die SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ (RR: 0,20 (95%-KI: [0,05; 0,85]; $p = 0,0124$) und den PT „Hyperbilirubinämie“ (RR: 0,09 (95%-KI: [0,01; 1,57]; $p = 0,0208$) zuungunsten von Placebo. Analog zur PFIC-Population besteht auch bei den UE von besonderem Interesse lediglich für den PT „Diarrhö“ ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Maralixibat (RR: 3,15 (95%-KI: [1,68; 5,91])). In der Gesamtpopulation traten schwere UE und SUE nach SOC und PT nicht bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten auf. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird aufgrund der nachgereichten, vergleichbaren Behandlungs- und Beobachtungsdauern mit „niedrig“ bewertet.

Studie RISE

In die noch laufende Studie RISE wurden zum aktualisierten, im EPAR dargestellten, Datenschnitt vom 28.06.2023 insgesamt 10 Säuglinge mit PFIC eingeschlossen, wovon 9 Säuglinge die Kernstudienphase (bestehend aus der Dosisescalation (Woche 1–6) und der stabilen Phase (Woche 6–13)) bereits abgeschlossen haben. 1 weiterer Säugling brach die Studienmedikation aufgrund eines UE ab. Die Studie RISE ist laufend und 9 Kinder befanden sich zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch in der Langzeitphase.

Die Säuglinge waren zu Studienbeginn im Median 6 Monate alt und überwiegend männlichen Geschlechts (70 %). Bei 7 Säuglingen wurde PFIC2 diagnostiziert, 2 haben PFIC1 und einer PFIC4. Bereits in diesem jungen Alter zeigte sich ein verzögertes Wachstum bzw. negative Abweichungen bei den z-Scores für Körpergröße und Körpergewicht, sowie ein stark erhöhter sBA-Wert. Fast alle Säuglinge nahmen bereits Medikamente gegen den Pruritus ein. In Bezug auf den Pruritus liegen für nur 6 Säuglinge (60 %) Ergebnisse im ItchRO(Obs) vor, wobei die Pruritus-Schwere deutlich geringer bewertet wurde, im Vergleich zu den Patientinnen und Patienten der Studie MARCH-PFIC. Ähnliches zeigte sich für die klinische Kratzskala.

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts traten in der Studie RISE keine Todesfälle auf. Daten zur Veränderung des Pruritus anhand des ItchRO(Obs) zu Woche 13 liegen nur für 5 Säuglinge (50 %) der Studie RISE vor und die Ergebnisse werden in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Bei der klinischen Kratzskala zeigt sich zu Woche 13 im Vergleich zu Baseline eine leichte Verschlechterung im Pruritus. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist neben der nicht-vergleichenden Datengrundlage jedoch zu berücksichtigen, dass die Patientenpopulation der Studie RISE sehr jung ist und sich der cholestatische Pruritus bei Säuglingen im Rahmen der motorischen Entwicklung im

Laufe des ersten Lebensjahres erst ausprägt. Beim Endpunkt „Körperliche Entwicklung“ zeigt sich für die Säuglinge bei der Körpergröße (z-Scores) ein fast unverändertes Wachstumsdefizit. Bei den z-Scores des Körpergewichts zeigen sich zu Woche 13 numerisch leichte Verbesserungen. Die Dauer der Kernphase der Studie RISE ist mit 13 Wochen jedoch nicht ausreichend, um Auswirkungen auf die körperliche Entwicklung bewerten zu können. Aus Transparenzgründen wurden Ergebnisse zum sBA-Spiegel im Anhang berichtet.

Bei allen Säuglingen trat in der Kernstudienphase mindestens ein UE auf, 3 Säuglinge erlitten mindestens ein SUE, 1 Säugling erlitt ein schweres UE und 1 Säugling brach die Studie aufgrund von UE ab. Die häufigsten UE nach SOC waren „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (60 %), „Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums“ (90 %) und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (60 %), wobei nur die PT „Diarrhö“ (30 %) und „Erbrechen“ (50 %) bei mehr als einem Säugling auftraten. Bei den SUE trat lediglich die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (n = 2; 20 %) bei mehr als einem Säugling auf. Insgesamt zeigt sich in der sehr jungen Population der Studie RISE ein vergleichbares Sicherheitsprofil von Maralixibat im Vergleich zu Studie MARCH-PFIC, wobei die Daten durch die geringe Patientenzahl, die kurze Beobachtungsdauer und das einarmige Studiendesign limitiert sind. Zudem ist, wie bereits in der Nutzenbewertung angemerkt, allgemein die abweichende Dosierung von Maralixibat im Vergleich zur Fachinformation zu berücksichtigen.

Referenzen

1. **European Medicines Agency (EMA).** Livmarli (International non-proprietary name: maralixibat): European public assessment report EMEA/H/C/005857/II/0003/G; variation report [online]. 30.05.2024. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 15.07.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/livmarli-h-c-005857-ii-0003-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Maralixibat; neues Anwendungsgebiet: Progressive familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC) bei Personen ab dem Alter von 3 Monaten [online]. Berlin (GER): G-BA; 2024. [Zugriff: 18.12.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7858/2024-08-01_Nutzenbewertung-G-BA_Maralixibat_D-1087.pdf.
3. **Mirum Pharmaceuticals International.** Analysen zur Stellungnahme zum Nutzendossier für Maralixibat in PFIC: Verträglichkeit, binäre Endpunkte, Gesamtanalyse; Wirksamkeit, binäre Endpunkte, Gesamtanalyse; Wirksamkeit, metrische Endpunkte, Gesamtanalyse; MRX-801 PFIC Safety Population [unveröffentlicht]. 20.11.2024.
4. **Mirum Pharmaceuticals International.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4B: Maralixibat (Livmarli), zur Behandlung der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patienten ab dem Alter von 3 Monaten; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); 26.07.2024. [Zugriff: 18.12.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7857/2024_07_26_Modul4B_Maralixibat.pdf.
5. **Mirum Pharmaceuticals International.** Responses to request for supplemental information (day 90); clinical aspects, major objections [unveröffentlicht]. October 2023.
6. **Mirum Pharmaceuticals International.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Maralixibat (Livmarli) [unveröffentlicht]. 22.11.2024.
7. **Mirum Pharmaceuticals International.** Supplementary tables, listings, and figures for responses to request for supplemental information (day 90); clinical aspects, major objections [unveröffentlicht]. 2023.

Anhang

sBA

Tabelle 17: Veränderung der sBA zu Woche 18–26 gegenüber Baseline; Studie MARCH-PFIC, ITT-Population

Studie MARCH-PFIC sBA ($\mu\text{mol/l}$)	Gesamtpopulation	
	MRX N = 47	PBO N = 46
<i>Baseline</i>		
n (%)	45 (95,7)	46 (100)
MW (SD)	262,61 (150,72)	243,31 (152,94)
<i>Veränderung zu Woche 18–26¹⁾</i>		
n (%) ²⁾	42 (89,4)	42 (91,3)
LS-MW (SE)	-123,45 (22,14)	4,72 (20,91)
LS-MWD [95%-KI] ¹⁾	-128,16 [-175,33; -80,99]	
p-Wert	< 0,0001	
SMD [95%-KI] ³⁾	-1,12 [-1,57; -0,68]	

¹⁾ Schätzer aus einem MMRM mit „Veränderung zu Baseline“ als abhängiger Variable und den festen kategoriellen Effekten „Behandlungsgruppe“, „Zeitpunkt“, „PFIC-Typ“ und „Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt“ und den kontinuierlichen festen Kovariaten „Mittlerer Baseline-Score“ und „Interaktion zwischen Baseline-Score und Zeitpunkt“.

²⁾ Werte zu Baseline und zu Woche 18–26 vorhanden.

³⁾ SMD nach Hedges' g.

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Kleinste Quadrate; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MRX: Maralixibat; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; PBO: Placebo; PFIC: Progressive familiäre intrahepatische Cholestase; sBA: Serum-Gallensäure; SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz.

Für die Studie RISE erfolgte für die sBA-Werte eine rein deskriptive Auswertung, siehe Tabelle 18. Zu Woche 13 (Ende der Kernstudie) zeigt sich deskriptiv eine Reduktion gegenüber Baseline.

Tabelle 18: Veränderung der sBA zu Woche 13 gegenüber Baseline; Studie RISE (Interim-Datenschnitt: 28.06.2023), Sicherheitspopulation

Studie RISE sBA ($\mu\text{mol/l}$)	MRX N = 10	
	Beobachteter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
<i>Baseline</i>		
n (%)	9 (90)	-
MW (SD)	228,32 (107,52)	
Median (min; max)	234,88 (60,91; 391,65)	
<i>Woche 13</i>		
n (%)	8 (80)	8 (80)
MW (SD)	130,34 (88,20)	-107,97 (146,77)
Median (min; max)	167,00 (5,59; 214,90)	-72,34 (-332,11; 81,74)

Abkürzungen: MRX: Maralixibat; MW: Mittelwert; sBA: Serum-Gallensäure; SD: Standardabweichung.