

Maralixibat (cholestatischer Pruritus)

Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

A horizontal bar composed of 18 colored segments. The first 15 segments are light blue, the next 2 are dark blue, and the last 1 is medium blue. The text 'DOSSIERBEWERTUNG' is centered in white on the first 15 segments.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: G23-02

Version: 1.0

Stand: 06.04.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1534

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Maralixibat (cholestatischer Pruritus) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

16.01.2023

Interne Projektnummer

G23-02

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Anibh Martin Das, Medizinische Hochschule Hannover

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Maximilian Kind
- Katharina Frangen
- Sarah Mostardt
- Kristina Schaubert
- Corinna ten Thoren

Schlagwörter

Maralixibat, Pruritus, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords

Maralixibat, Pruritus, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
1.1 Anwendungsgebiet.....	1
1.2 Verlauf des Projekts.....	1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	4
3.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU.....	6
3.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten	7
3.1.2.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	8
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)....	8
3.2.1 Behandlungsdauer.....	8
3.2.2 Verbrauch	8
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	9
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	9
3.2.5 Jahrestherapiekosten	9
3.2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung.....	10
3.2.7 Versorgungsanteile.....	11
4 Literatur	12
Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	8
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALGS	Alagille-Syndrom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IHBA	Intrahepatic Biliary Atresia (intrahepatische biliäre Atresie)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

1.1 Anwendungsgebiet

Maralixibat wird angewendet zur Behandlung des cholestatischen Pruritus bei Patientinnen und Patienten mit Alagille-Syndrom (ALGS) ab dem Alter von 2 Monaten.

1.2 Verlauf des Projekts

Maralixibat ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V beauftragt, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten. Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.01.2023 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

¹ nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

2 Nutzenbewertung und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Ggf. werden vom G-BA außerdem Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung adressiert. Aus diesen Gründen sind die Bewertung des Zusatznutzens und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung nicht Gegenstand dieses Berichts.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung cholestatischer Pruritus bei Patientinnen und Patienten mit ALGS stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation von Maralixibat [2]. Demnach wird Maralixibat zur Behandlung des cholestatischen Pruritus bei Patientinnen und Patienten mit ALGS ab dem Alter von 2 Monaten angewendet.

3.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

3.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Inzidenz des ALGS pro Lebendgeburten (1:70 000 bis 1:30 000)	–	11–27
2	davon diejenigen mit cholestatischem Pruritus	89–100	10–27
3	Prävalenz	–	158–428
4	GKV-Zielpopulation	88,1	258 (139–377)

ALGS: Alagille-Syndrom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Inzidenz des ALGS pro Lebendgeburten

Der pU führt seinen Angaben nach eine systematische Literaturrecherche nach möglichst bevölkerungsbasierten Studien durch, aus denen sich Angaben zur Inzidenz und / oder Prävalenz des ALGS entnehmen lassen. Hierbei identifiziert er 4 relevante internationale Publikationen [3-6], die Angaben zur Inzidenz und / oder Prävalenz enthalten.

Der pU bildet aus den in den 4 Publikationen berichteten Inzidenzangaben pro Lebendgeburten eine Spanne von 1:70 000 bis 1:30 000. Die untere Grenze gewinnt der pU aus einer australischen prospektiven Studie von Danks et al. [6], in der 790 385 Neugeborene

zwischen 1963 und 1974 eingeschlossen wurden. Davon erhielten 11 die Diagnose einer intrahepatischen Gallengangatresie, welche der pU mit dem ALGS gleichsetzt. Der Publikation lässt sich eine geschätzte Inzidenz von 1:70 000 Lebendgeburten entnehmen [6]. Die obere Grenze entnimmt der pU u. a. der Genkarte für den klinischen Nutzen für das ALGS (Clinical Utility Gene Card for ALGS) von Leonard et al. aus dem Jahr 2014 [4], in der die Inzidenz pro Lebendgeburten auf Basis der Publikation von Kamath et al. aus dem Jahr 2003 [7] auf 1:50 000 bis 1:30 000 geschätzt wird.

Der pU überträgt die von ihm ermittelte Spanne von 1:70 000 bis 1:30 000 für die Inzidenz des ALGS pro Lebendgeburten auf die gerundete Anzahl der Lebendgeburten in Deutschland im Jahr 2021 (N = 795 500) gemäß der Angabe des Statistischen Bundesamtes [8] und berechnet so eine Anzahl von 11 bis 27 Patientinnen und Patienten.

Schritt 2: ALGS-Patientinnen und Patienten mit cholestatischem Pruritus

In Schritt 2 schränkt der pU seinen Ausführungen nach, die Patientinnen und Patienten mit ALGS auf diejenigen mit cholestatischem Pruritus ein. Dazu entnimmt der pU der Publikation von Kohut et al. eine Spanne von 89 % bis 100 % [9]. Bei der Publikation handelt es sich um ein Review über klinische Merkmale, Genetik und Behandlung des ALGS aus dem Jahr 2021. Diese Spanne überträgt der pU auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 1.

Schritt 3: Prävalenz

Zur Bestimmung der prävalenten Patientinnen und Patienten multipliziert der pU das mittlere transplantationsfreie Überleben mit der Inzidenz pro Lebendgeburten aus dem Jahr 2021 (Schritt 2).

Dazu bestimmt der pU zunächst das transplantationsfreie Überleben für Patientinnen und Patienten mit ALGS. Dies entnimmt er den Ergebnissen der retrospektiven sogenannten GALA-Studie von Vandriel et al. [10]. In dieser Studie wurden 1433 Kinder und Jugendliche mit einer klinisch und / oder genetisch bestätigten ALGS Diagnose aus 29 Ländern eingeschlossen, die im Zeitraum zwischen Januar 1997 bis August 2019 geboren wurden. Darüber hinaus konnten auch Kinder und Jugendliche einbezogen werden, die vor Januar 1997 eine pathogene oder wahrscheinlich pathogene Variante des Jagged1-Gens oder des Notch2-Gens aufweisen, deren Vorliegen auf ein ALGS hindeutet. Basierend auf den Daten für europäische Patientinnen und Patienten (N = 487) weist der pU je Altersjahr für die Altersspanne 0 bis 18 Jahre das transplantationsfreie Überleben in Prozent aus, welches der pU dem Anhang der Publikation von Vandriel et al. entnimmt [10]. Der pU schreibt mittels einer Exponentialfunktion das transplantationsfreie Überleben bis zu einem Alter von einschließlich 100 Jahren fort. Auf Basis dessen schätzt der pU mithilfe der Berechnung des Integrals die mittlere Überlebenszeit ohne Transplantation und multipliziert diese mit der Inzidenz pro Lebendgeburten für das ALGS mit cholestatischem Pruritus aus Schritt 2.

Da Maralixibat für Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten zugelassen ist [11], reduziert der pU die prävalenten Patientinnen und Patienten um diejenigen im Alter von unter 2 Monaten, da diese ebenfalls in der Exponentialfunktion berücksichtigt sind. Laut pU geht aus seiner Berechnung hervor, dass 2 bis 4 Patientinnen und Patienten dieser Altersklasse zuzuordnen sind.

Infolgedessen schätzt der pU insgesamt eine Anzahl von 158 bis 428 prävalenten Patientinnen und Patienten mit ALGS und cholestatischem Pruritus.

Schritt 4: GKV-Zielpopulation

Der pU setzt einen erwarteten GKV-Anteil unter den Betroffenen von 88,1 % an und verweist dabei auf den Bevölkerungsstand gemäß den Angaben des Statistischen Bundesamtes [12] und auf die Angaben zur GKV des Bundesministeriums für Gesundheit [13]. Er ermittelt so eine Anzahl von 258 (139 bis 377) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

3.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist überwiegend rechnerisch nachvollziehbar. Es liegen methodische Limitationen und Unsicherheitsfaktoren vor. Die Angabe des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1

Die untere Grenze der Inzidenz pro Lebendgeburten basierend auf der Publikation von Danks et al. [6] ist tendenziell unterschätzt da der Publikation zu entnehmen ist, dass nur ca. 80 % aller klinisch erkennbaren neonatalen Hepatitis- und intrahepatischen biliären Atresie (IHBA)-Fälle in der Studie berücksichtigt wurden. Dabei besteht zusätzlich eine Unsicherheit durch das Vorgehen des pU, die IHBA dem ALGS gleichzusetzen. Zudem ist darauf hinzuweisen, dass die zugrunde liegende Publikation auf einem Erhebungszeitraum von 1963 bis 1974 basiert. Dabei ist fraglich, inwiefern diese Daten auf die heutige deutsche Versorgungssituation übertragen werden können, da, wie auch in weiterführender Literatur beschrieben [5,9,10], veränderte diagnostische Methoden, insbesondere molekulargenetische Untersuchungen, einen Einfluss auf die Diagnosestellung und folglich auf die Inzidenz haben können.

Die Inzidenz pro Lebendgeburten der oberen Grenze basierend auf der Veröffentlichung von Leonard et al. aus dem Jahr 2014 [4] ist mit Unsicherheit behaftet. Zwar wird in der Literatur [4,5,9,10] beschrieben, dass die Inzidenz von 1:30 000 bis 1:50 000 als wahrscheinlicher anzunehmen ist als die von 1:70 000 aus dem Jahr 1977 [6], jedoch lässt sich anhand der mitgelieferten Literatur des pU nicht nachvollziehen, wie die Inzidenz in Leonard et al. [4] ermittelt wurde. Auch der Primärquelle von Kamath et al. aus dem Jahr 2003 [7] lässt sich die Inzidenz pro Lebendgeburten nicht entnehmen.

Zu Schritt 2

Der pU ermittelt den Anteil von Patientinnen und Patienten mit cholestatischem Pruritus anhand der Publikation von Kohut et al. (89 % bis 100 %) [9]. Diese Spanne ist mit Unsicherheit behaftet und es liegt tendenziell eine Überschätzung vor, da diese Spanne diverse Begleitsymptome bzw. Folgeerscheinungen der leberbedingten Erkrankungen im Zuge des ALGS abdeckt und dabei unklar ist, wie hoch der exakte Anteil des cholestatischen Pruritus an allen leberbedingten ALGS-Symptomen ist. Zudem lassen sich teilweise in den vom pU mitgelieferten Quellen abweichende Anteilswerte ableiten. So lässt sich dem systematischen Review von Kamath et al. aus dem Jahr 2018 eine Spanne von 59 % bis 88 % der Kinder und Jugendlichen mit ALGS entnehmen, die von einem Pruritus betroffen sind [5]. In der GALA-Studie von Vandriel et al. aus dem Jahr 2022 wird der Anteil des cholestatischen Pruritus unter den Kindern und Jugendlichen mit ALGS auf 74 % geschätzt (umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten) [10].

Zu Schritt 3

Der pU multipliziert das mittlere transplantationsfreie Überleben mit der Inzidenz pro Lebendgeburten aus dem Jahr 2021. Das methodische Vorgehen des pU zur Berechnung der prävalenten Patientinnen und Patienten ist mit Unsicherheit behaftet. Die Verwendung der Inzidenz pro Lebendgeburten und die Multiplikation dieser mit dem mittleren transplantationsfreien Überleben ist zwar im Grundsatz methodisch nachvollziehbar. Jedoch ist darauf hinzuweisen, dass die vom pU zugrunde gelegte Spanne zur Inzidenz pro Lebendgeburten als Teil des Produkts bereits mit Unsicherheit behaftet ist (siehe Bewertung zu Schritt 1).

Der Abzug des pU von 2 bis 4 Patientinnen und Patienten aufgrund der Einschränkung der Anwendung von Maralixibat ab einem Alter von 2 Monaten [11] ist nicht abschließend anhand der Angaben des pU in Modul 3 A rechnerisch nachvollziehbar. Der vom pU vorgenommene Abzug von den prävalenten Patientinnen und Patienten im Alter von unter 2 Monaten hat jedoch nur einen geringen Einfluss auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

3.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU gibt an, dass auf der Grundlage der von ihm erwarteten weiteren Bevölkerungsentwicklung (moderate Entwicklung bei niedrigem Wanderungssaldo [Variante G2-L2-W1]) [14] sowie unter Berücksichtigung der Entwicklung der Diagnosezahlen nicht von einer relevanten Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit ALGS auszugehen ist.

3.1.2.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Maralixibat	Patientinnen und Patienten mit ALGS ab dem Alter von 2 Monaten mit cholestatischem Pruritus	258 (139–377)	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV sind mit Unsicherheit behaftet.
a. Angaben des pU ALGS: Alagille-Syndrom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Maralixibat entsprechen der Fachinformation [2].

Demnach wird Maralixibat 1-mal täglich eingenommen [2]. Der pU geht von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Maralixibat entsprechen der Fachinformation [2]. Der pU bezieht sich bei der Berechnung der Arzneimittelkosten auf die anfallenden Kosten im Rahmen der jeweiligen Erhaltungstherapie, da die ALGS eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf darstellt. Der Verbrauch richtet sich nach dem Körpergewicht, wobei die empfohlene Zieldosis 380 µg/kg Körpergewicht täglich beträgt. Die Fachinformation beinhaltet außerdem eine Tabelle mit Dosierungsangaben in Volumina in Abhängigkeit vom Körpergewicht, die der pU in seiner Berechnung zugrunde legt. Dieser Tabelle zufolge liegt die tägliche Einzeldosis von Maralixibat in einer Spanne zwischen 0,2 ml bei einem Körpergewicht von 5 kg bis 6 kg und 3 ml bei einem Körpergewicht von ≥ 70 kg.

Der pU legt für Kinder unter 1 Jahr ein durchschnittliches Körpergewicht von 7,6 kg bzw. für Erwachsene ein durchschnittliches Körpergewicht von 77 kg gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [15] zugrunde und ermittelt auf Basis der dem Körpergewicht entsprechenden Volumina pro Behandlungstag gemäß Fachinformation (0,3 ml bzw. 3 ml) einen Verbrauch pro Jahr von 3,65 bzw. 36,5 Flaschen. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Der pU gibt als Datum der Abfrage in der Lauer-Taxe den 15.01.2023 an. Zu diesem Zeitpunkt betrug der Apothekenrabatt noch 1,77 €. Der pU veranschlagt stattdessen 2,00 €. Dieser Apothekenrabatt gilt seit dem 01.02.2023. Die vom pU angegebenen Kosten stimmen mit dem letztgenannten Stand der Lauer-Taxe überein.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt an, dass der Fachinformation [2] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind. Dabei ist jedoch gemäß der Fachinformation zu berücksichtigen, dass Leberfunktionstests während der Behandlung durchzuführen sind.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Maralixibat Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. pro Patient in Höhe von 148 902,26 € bei Kindern unter 1 Jahr. bzw. bei Erwachsenen in Höhe von 1 489 022,61 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind unter Berücksichtigung eines Lauer-Taxe Stands vom 01.02.2023 plausibel (siehe Abschnitt 3.2.3). Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt 3.2.4). Der pU setzt keine Kosten gemäß Hilfstaxe an. Dies ist plausibel.

3.2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Maralixibat	Patientinnen und Patienten mit ALGS ab dem Alter von 2 Monaten mit cholestatischem Pruritus	148 902,26– 1 489 022,61	0	0	148 902,26– 1 489 022,61	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Der pU setzt keine Kosten gemäß Hilfstaxe an. Dies ist plausibel.
a. Angabe des pU ALGS: Alagille-Syndrom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

3.2.7 Versorgungsanteile

Der pU äußert sich zu verschiedenen Faktoren, die den Versorgungsanteil von Maralixibat beeinflussen können. Diese umfassen die Kontraindikationen auf Basis der Fachinformation [2], Therapieabbrüche und Patientenpräferenzen. Außerdem beschreibt der pU, dass Maralixibat sowohl ambulant als auch stationär eingesetzt werden kann, aber zu erwarten sei, dass die Therapie überwiegend im ambulanten Bereich erfolgt.

Eine Quantifizierung des Versorgungsanteils nimmt der pU nicht vor. Der zu erwartende Versorgungsanteil würden zwar zunehmen, sei aber mit Unsicherheiten behaftet.

4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Mirum Pharmaceuticals International. Livmarli 9,5 mg/ml Lösung zum Einnehmen [online]. 2022 [Zugriff: 21.02.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
3. Powell JE, Keffler S, Kelly DA et al. Population screening for neonatal liver disease: Potential for a community-based programme. J Med Screen 2003; 10(3): 112-116. <https://dx.doi.org/10.1177/096914130301000303>.
4. Leonard LD, Chao G, Baker A et al. Clinical utility gene card for: Alagille Syndrome (ALGS). Eur J Hum Genet 2014; 22(3)(3): 436. <https://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2013.140>.
5. Kamath BM, Baker A, Houwen R et al. Systematic Review: The Epidemiology, Natural History, and Burden of Alagille Syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018; 67(2): 148-156. <https://dx.doi.org/10.1097/MPG.0000000000001958>.
6. Danks DM, Campbell PE, Jack I et al. Studies of the aetiology of neonatal hepatitis and biliary atresia. Arch Dis Child 1977; 52(5): 360-367. <https://dx.doi.org/10.1136/adc.52.5.360>.
7. Kamath BM, Bason L, Piccoli DA et al. Consequences of JAG1 mutations. J Med Genet 2003; 40(12): 891-895. <https://dx.doi.org/10.1136/jmg.40.12.891>.
8. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung; Geburten - Daten der Lebendgeborenen, Totgeborenen, Gestorbenen und der Gestorbenen im 1. Lebensjahr [online]. 2022 [Zugriff: 09.02.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/lebendgeborene-gestorbene.html>.
9. Kohut TJ, Gilbert MA, Loomes KM. Alagille Syndrome: A Focused Review on Clinical Features, Genetics, and Treatment. Semin Liver Dis 2021; 41(4): 525-537. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0041-1730951>.
10. Vandriel SM, Li LT, She H et al. Natural history of liver disease in a large international cohort of children with Alagille syndrome: Results from the GALA study. Hepatology 2022; 77(2): 512-529. <https://dx.doi.org/10.1002/hep.32761>.
11. Mirum Pharmaceuticals International. SmPC ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS - Maralixibat (Livmarli) [online]. 2022 [Zugriff: 15.12.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/livmarli-epar-product-information_de.pdf.

12. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand, 30.06.2022 [online]. 2022 [Zugriff: 18.11.2022]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#414978>.
13. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung 2005 bis 2022 - Kennzahlen und Faustformeln [online]. 2022 [Zugriff: 19.11.2022]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2022Bund_Juni_2022.pdf.
14. Statistisches Bundesamt. 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland; Variante 1: Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit und Lebenserwartung bei niedrigem Wanderungssaldo (G2L2W1) [online]. 2022 [Zugriff: 01.03.2023]. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/>.
15. Statistisches Bundesamt. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht [online]. 2018 [Zugriff: 15.03.2023]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=19164796&p_sprache=D&p_help=0&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=.

Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Das, Anibh Martin	ja	ja	ja	ja	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft,

einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?