

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)
Maralixibat (neues Anwendungsgebiet: progressive familiäre
intrahepatische Cholestase (PFIC), ≥ 3 Monate)

Vom 6. Februar 2025

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Maralixibat (Livmarli) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung	12
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	13
2.4	Therapiekosten	13
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	16
3.	Bürokratiekostenermittlung	20
4.	Verfahrensablauf	20

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbsatz SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und

damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Maralixibat (Livmarli) wurde am 15. Januar 2023 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 28. Juni 2024 hat Maralixibat die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 26. Juli 2024, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Maralixibat mit dem neuen Anwendungsgebiet „Livmarli wird angewendet zur Behandlung der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patienten ab dem Alter von 3 Monaten“ eingereicht.

Maralixibat zur Behandlung von progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 2024 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G21-25) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 Verfo festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Maralixibat nicht abgestellt.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Maralixibat (Livmarli) gemäß Fachinformation

Livmarli wird angewendet zur Behandlung der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patienten ab dem Alter von 3 Monaten.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. Februar 2025):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Maralixibat wie folgt bewertet:

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 3 Monaten mit progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zu der Zulassungsstudie MRX-502 (MARCH-PFIC) und der aktuell noch laufenden Studie MRX-801 (RISE) vor.

Studie MARCH-PFIC

Die Studie MARCH-PFIC ist eine multinationale, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie, in der Maralixibat gegenüber Placebo bei Patientinnen und Patienten mit PFIC ab einem Alter von 12 Monaten bis < 18 Jahren untersucht wurde.

Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 auf Maralixibat oder Placebo stratifiziert nach zwei definierten Kohorten:

- a) Primäre Kohorte: Personen mit einer biallelischen homozygoten erkrankungsverursachenden Variante im PFIC2, außer Personen mit t-PFIC2, niedrigem oder fluktuierendem Serumgallensäurespiegel oder früherer Operation zur Behandlung der PFIC.

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

b) Ergänzende Kohorte: Umfasst alle weiteren Studienteilnehmenden. In dieser Kohorte wurde vor der Randomisierung nach PFIC1, PFIC3 und allen weiteren Studienteilnehmenden der Kohorte stratifiziert. Die Gruppe alle weiteren Studienteilnehmenden umfasst dabei Personen mit t-PFIC2, PFIC4, Personen mit PFIC-Phänotyp ohne bekannte Mutation, Heterozygotie mit anderen bekannten Mutationen oder mit intermittierender Cholestase, manifestiert durch fluktuierende sBA-Level sowie Personen mit PFIC nach interner oder externer Gallengang-Operation oder bei denen die Operation rückgängig gemacht wurde.

Die Studie umfasst eine 6-wöchige Screening-, eine 26-wöchige Behandlungs- einschließlich einer 4-6-wöchigen Dosisescalation sowie eine 1-wöchige Nachbeobachtungsphase. Maralixibat wurde dabei wie folgt dosiert: Woche 1: 150 µg/kg zweimal täglich (BID), Woche 2: 300 µg/kg BID, Woche 3: 450 µg/kg BID, Woche 4: 600 µg/kg BID, Woche 4 bis 26: 600 µg/kg BID. Die Studienteilnehmenden erhielten somit nach einer Auftitrierungsphase eine finale Dosis von 600 µg/kg Maralixibat zweimal täglich. Für Kinder unter 5 Jahren entspricht diese Dosierung jedoch nicht den Vorgaben der Fachinformation, welche für dieses Patientenkollektiv eine Höchstdosis von 285 µg/kg zweimal täglich empfiehlt.

Für die Studie MARCH-PFIC liegen die Daten des finalen Datenschnitts vom 14. Oktober 2022 vor.

Nach dem Ende der 26-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase hatten die Patientinnen und Patienten die Möglichkeit, an einer Extensionsstudie teilzunehmen (Studie MRX-503).

Für die Auswertung der Studie wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers 3 Patientenpopulationen gebildet: Die Primäre-Population umfasst alle Personen der primären Kohorte (nt-PFIC2). Die PFIC-Population umfasst Teilnehmende mit den biallelischen erkrankungsverursachenden Varianten PFIC1, nt-PFIC2, PFIC3, PFIC4 und PFIC6. Ausgenommen sind in dieser Population Personen mit niedrigem oder fluktuierendem sBA oder früherer Operation zur Behandlung der PFIC. In der Gesamtpopulation werden alle Studienteilnehmenden eingeschlossen.

Die auf nt-PFIC2 beschränkte Primäre-Population sowie die PFIC-Population (Teilnehmende mit biallelischen erkrankungsverursachenden Varianten) stellen nur einen Teil des zugrundeliegenden Anwendungsgebiets dar und werden im Rahmen der Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet. Auf Grund des Anwendungsgebietes, welches jegliche erkrankungsverursachenden Mutationen der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase umfasst, werden zur Ableitung des Zusatznutzens die Daten der Gesamtpopulation herangezogen.

Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Auswertungen des Interim-Datenschnitts vom 28. Juni 2023 zu der laufenden Studie MRX-801 (RISE) vor.

Studie RISE (ergänzend dargestellt)

Die Studie RISE ist eine offene, multizentrische nicht-kontrollierte Phase-II-Studie, in der Maralixibat bei Säuglingen < 12 Monate mit cholestatischen Lebererkrankungen (PFIC oder Alagille-Syndrom) untersucht wird.

Die Studie umfasst eine bis zu 4-wöchige Screeningphase, gefolgt von einer 1-6-wöchigen Dosisescalation und einer 7-wöchigen Erhaltungsphase. Nach Abschluss der Erhaltungsphase gehen die Säuglinge in eine Langzeitphase bis zu einem Mindestalter von 12 Monaten über. Nach Erreichen eines Alters von mehr als 12 Monaten verbleiben die Kleinkinder in der Langzeitphase der Studie.

Da für die vorliegende Nutzenbewertung nur Personen mit PFIC relevant sind, wird nachfolgend nur die PFIC-Kohorte (n = 10) der Studie berücksichtigt.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der auswertbaren patientenrelevanten Endpunkte der Studien MARCH-PFIC und RISE diskutiert. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die vergleichenden Daten der Studie MARCH-PFIC herangezogen. Die unkontrollierten Daten der Studie RISE werden lediglich ergänzend dargestellt.

MARCH-PFIC

Mortalität

Im Rahmen der Studie traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Pruritus mittels Patiententagebuch (ItchRO)

Die Erhebung des Endpunktes Pruritus erfolgte über das elektronische Patiententagebuch „Itch Reported Outcome“ (ItchRO). Dieses kam sowohl in einer betruerberichteten (ItchRO(Obs)) als auch einer patientenberichteten (ItchRO(Pt)) Version zum Einsatz. Der ItchRO(Pt) wurde von allen Patientinnen und Patienten ab 9 Jahren (Alter zur Screening-Visite) beantwortet; Kinder unter 9 Jahren füllten den ItchRO(Pt) nicht aus.

Für den ItchRO(Pt) war die Rücklaufquote zu gering, sodass im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich die Ergebnisse des ItchRO(Obs) berücksichtigt werden können.

Hierfür wurde die jeweilige betreuende Person täglich am Morgen nach der Schwere der Juckreiz-assoziierten Symptome, wie Rubbeln, Kratzen, Hautverletzungen, Schlafstörungen oder Reizbarkeit in der Nacht gefragt. Darauf basierend sollte eine zusammenfassende Einstufung des Pruritus vorgenommen werden. Zusätzlich sollte die betreuende Person eine Einschätzung abgeben, wie viel Zeit das Kind mit Kratzen oder Rubbeln verbracht hat.

Eine Abfrage am Abend erfolgte analog, nur, dass nach dem Zeitraum vom Aufwachen bis zum zu Bett gehen gefragt wurde.

Im Dossier wurden u.a. Analysen zum Anteil der ItchRO(Obs) Responder zu Woche 15-26 sowie Analysen zur mittleren Veränderung des Schweregrades des ItchRO(Obs) zu Woche 15-26 im Vergleich zu Baseline vorgelegt. Als Responder wurde dabei der Anteil an Personen mit einer Verbesserung ≥ 1 Punkt oder Schweregrad-Score ≤ 1 definiert. Für die Analysen zur mittleren Veränderung des Schweregrades des ItchRO(Obs) zu Woche 15-26 im Vergleich zu Baseline wurden die Daten der Erhebung des morgendlichen und des abendlichen ItchRO(Obs) und des durchschnittlichen höchsten täglichen ItchRO-Schweregrads verwendet.

Für die vorliegende Bewertung werden die Ergebnisse der Responderanalyse herangezogen. Auf Basis dieser Operationalisierung zeigt sich für den Endpunkt Pruritus ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Maralixibat gegenüber Placebo.

Körperliche Entwicklung

Anthropometrische Parameter können insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen als patientenrelevante Morbiditätsparameter eingeschätzt werden. Dabei sind Angaben, welche für Alter und Geschlecht adjustiert wurden, gegenüber absoluten Werten bevorzugt heranzuziehen.

Für den Endpunkt körperliche Entwicklung wurden die Parameter Körpergröße und Körpergewicht im Rahmen einer physischen Untersuchung bei jeder Visite erhoben und nach Alter und Geschlecht standardisiert. Hierfür wurden zur Ableitung der z-Scores für Kleinkinder unter 24 Monaten die Wachstumskurven der Weltgesundheitsorganisation und für Kinder ab einem Alter von 24 Monaten die Wachstumskurven der „Centers for Disease Control and Prevention“ herangezogen.

In der Gesamtpopulation der Studie MARCH-PFIC zeigen die Analysen zu Woche 18–26 im Vergleich zu Baseline sowohl für die Körpergröße als auch für das Körpergewicht jeweils einen statistisch signifikanten Vorteil von Maralixibat gegenüber Placebo.

Sowohl bei der Körpergröße als auch beim Körpergewicht zeigten sich in beiden Studien deutlich negative Abweichungen von den Normwerten. Während sich für beide Endpunkte im Interventionsarm Verbesserungen im z-Score im Vergleich zu Baseline zeigten, blieben diese im Placebo-Arm fast unverändert. Im Rahmen der mündlichen Anhörung wurde durch die teilnehmenden Klinikerinnen und Kliniker bestätigt, dass Wachstumsstörungen bei Kindern mit PFIC häufig auftreten. Zugleich wurde die klinische Relevanz der Verbesserung des z-Scores hervorgehoben. Die Veränderung des Körpergewichts ist in der Studie MARCH-PFIC ausgeprägter und wird durch den G-BA als klinisch relevante Verbesserung eingeschätzt. Der Effekt auf die Körpergröße ist weniger stark ausgebildet wie beim Körpergewicht, so dass der Zeitraum für eine vergleichende Beurteilung von Woche 18 bis 26 gegenüber Baseline zu kurz ist, um die klinische Relevanz der Veränderungen der Körpergröße abschließend zu beurteilen.

Reduktion der Serumgallensäurenkonzentration

Die Nüchternwerte der Serumgallensäure (sBA) wurden in der Studie MARCH-PFIC bei jeder Studienvisite, außer bei Visite 3, im Rahmen einer Blutprobe als Cholestase-Biomarker durch das Studienpersonal erhoben. Untersucht wurde die mittlere Änderung des Gesamt-sBA-Spiegels zwischen Baseline und dem Durchschnitt der Wochen 18, 22 und 26.

Für die Veränderung des sBA-Spiegels zwischen Baseline und dem Durchschnitt der Wochen 18 - 26 zeigt sich ein statistisch relevanter Vorteil der Behandlung mit Maralixibat im Vergleich zu Placebo.

Die Serumgallensäurenkonzentration ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein klinisch relevanter Parameter, der zur Diagnose und zur Therapiesteuerung herangezogen wird.

Die Reduzierung der Gallensäuren gilt als Therapieziel, um das Risiko einer Folgeschädigung der Leber zu reduzieren. Die erhöhte Konzentration der Serumgallensäure stellt eine

unmittelbare Ausprägung der PFIC dar und ist als Krankheitsnoxen ursächlich für die Symptomatik der Erkrankung. Die Symptomatik ist bei Patientinnen und Patienten mit PFIC jedoch patientenindividuell unterschiedlich ausgeprägt.

Es konnten keine validen Angaben identifiziert werden, die zeigen, welche Auswirkungen eine bestimmte Veränderung in der Serumgallensäure-Konzentration auf die patientenindividuell ausgeprägte Symptomatik bzw. auf das Risiko einer Leberschädigung hat. Der sBA-Spiegel wird daher als nicht per se patientenrelevant eingestuft.

Da darüber hinaus die in der Studie verwendete Dosierung von Maralixibat für einen Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht den Vorgaben der Fachinformation entsprach, erschwert dies zusätzlich die Interpretation der Ergebnisse.

Der Endpunkt Reduktion der Serumgallensäurekonzentration wird daher in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Fatigue

Mit der PedsQL – Multidimensional Fatigue Scale (elternberichtet für Kinder ab 2 Jahren sowie selbstberichtet für Kinder und Jugendlichen ab 8 Jahren) wurde in der Studie MARCH-PFIC ein Zusatzmodul des PedsQL (siehe Lebensqualität) zur Erfassung der Fatigue und Fatigue-assoziiierter Belastungen eingesetzt.

Für die selbstberichtete Version des PedsQL-Fatigue lagen die Rücklaufquoten im Interventionsarm unter 70 %, weshalb die Ergebnisse nicht herangezogen werden.

Die elternberichtete Version des PedsQL Fatigue existiert erst für Kinder ab 2 Jahren, wohingegen bereits Kinder ab 1 Jahr in die Studie MARCH-PFIC eingeschlossen werden konnten. In Verbindung mit den Verteilungsdaten für das Alter der Kinder erscheint es wahrscheinlich, dass die Rücklaufquote für die PedsQL für die Subpopulation der Kinder ≥ 2 Jahre über 70 % liegt. Daher werden die Ergebnisse des PedsQL-Fatigue für die vorliegende Bewertung herangezogen. Es liegen keine Responderanalysen vor, daher werden die mittleren Veränderungen gegenüber Baseline herangezogen.

Für den Endpunkt Fatigue zeigt sich anhand der Veränderung des PedsQL-Fatigue (elternberichtet) zu Woche 18–26 gegenüber Baseline ein statistisch signifikanter Vorteil von Maralixibat gegenüber Placebo. Das Konfidenzintervall des Hedges'g liegt zudem vollständig über dem Schwellenwert von 0,2.

Lebensqualität

Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)

Der PedsQL 3.0 erfasst die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen. Er setzt sich aus vier multidimensionalen Skalen (Physische Funktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion und Schulische Funktion) mit insgesamt 23 Items und drei Summenwerten zusammen: Gesamtscore, Summenwert der physischen Gesundheit, Summenwert der psychosozialen Gesundheit. Der Fragebogen besteht aus einer Likert-Skala von 1 bis 4. Die Werte werden anschließend in eine Skala von 1 bis 100 transformiert; höhere Werte zeigen eine höhere Lebensqualität an.

Der PedsQL ist ein etabliertes und ausreichend validiertes generisches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei pädiatrischen Populationen mit chronischen Erkrankungen.

Für die Gesamtpopulation der Studie MARCH-PFIC werden ausschließlich die Ergebnisse der elternberichteten Version des PedsQL berücksichtigt, da für die selbstberichtete Version des PedsQL (ab 8 Jahren) die Rücklaufquote im Interventionsarm unter 70 % liegt.

Auf Basis der elternberichteten Version des PedsQL zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Nebenwirkungen

Bei den Ergebnissen zur Sicherheit in der Gesamtpopulation der Studie MARCH-PFIC zeigen sich weder bei den SUE und schweren UE noch bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Im Detail zeigt sich für das Ereignis Diarrhö (UE von besonderem Interesse) ein statistisch signifikanter Nachteil von Maralixibat gegenüber Placebo.

Studie RISE (ergänzend dargestellt)

Mortalität

Im Rahmen der Studie traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Pruritus mittels klinischer Kratzskala (ergänzend dargestellt)

Der Juckreiz wurde im Rahmen der Studie vom klinischen Prüfpersonal anhand von Beobachtungen bei den Visiten hinsichtlich des Kratzens und der sichtbaren Schäden der Haut aufgrund des Kratzens erfasst. Die Erhebung erfolgte über eine klinische Kratzskala, welche von 0 (= „Kein Pruritus“) bis 4 (= „Hautverstümmelung, Blutungen und Narbenbildung offensichtlich“) reicht. Wenn möglich, sollte dieselbe Person die Bewertungen zu den Visiten einer Testperson vornehmen.

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 sehr jung ist und sich der cholestatische Pruritus bei Säuglingen im Rahmen der motorischen Entwicklung im Laufe des ersten Lebensjahres erst ausprägt.

Körperliche Entwicklung

Beim Endpunkt körperliche Entwicklung zeigt sich für die Säuglinge bei der Körpergröße (z-Scores) ein fast unverändertes Wachstumsdefizit. Beim Körpergewicht (z-Score) zeigen sich zu Woche 13 numerisch leichte Verbesserungen. Die Studiendauer der Kernphase ist jedoch mit 13 Wochen nicht ausreichend um Auswirkungen auf die körperliche Entwicklung bewerten zu können.

Lebensqualität

Es liegen keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.

Nebenwirkungen

Bei allen Säuglingen trat in der Kernstudienphase mindestens 1 UE auf, 3 Säuglinge erlitten mindestens 1 SUE, 1 Säugling erlitt ein schweres UE und 1 Säugling brach die Studie aufgrund von UE ab. Insgesamt zeigt sich in der sehr jungen Patientenpopulation der Studie RISE ein vergleichbares Sicherheitsprofil von Maralixibat im Vergleich zur Studie MARCH-PFIC, wobei die Daten durch die geringe Patientenzahl, die kurze Beobachtungsdauer und das einarmige Studiendesign limitiert sind.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Maralixibat zur Behandlung der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patienten ab dem Alter von 3 Monaten liegen Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden Studie MARCH-PFIC vor, in der Maralixibat gegenüber Placebo verglichen wurde. Eingeschlossen wurden Kinder ab 12 Monaten und Jugendliche bis 18 Jahre mit PFIC. Die überwiegende Mehrheit der Studienteilnehmenden erhielt (nach einer Auftitrierungsphase) eine finale Dosis von 600 µg/kg Maralixibat zweimal täglich. Diese Dosierung entspricht für Kinder unter 5 Jahren nicht den Vorgaben der Fachinformation, welche für dieses Patientenkollektiv eine Höchstdosis von 285 µg/kg zweimal täglich empfiehlt.

Die Behandlung von Maralixibat bei Säuglingen < 12 Monate mit PFIC wurden in der nicht-kontrollierten Studie RISE untersucht (n = 10). Aufgrund der geringen Patientenzahl sowie des fehlenden Vergleichs werden die Ergebnisse der einarmigen Studie RISE nur ergänzend dargestellt. Die Bewertung des Zusatznutzens basiert folglich auf den vergleichenden Daten der Studie MARCH-PFIC.

Im Rahmen der Studie MARCH-PFIC traten keine Todesfälle auf.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich für den Endpunkt Pruritus, erhoben mittels ItchRO(Obs), und für den Endpunkt Fatigue, erhoben mittels PedsQL-Fatigue, jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Maralixibat gegenüber Placebo. Des Weiteren zeigt sich für den Endpunkt körperliche Entwicklung sowohl bei der Körpergröße (z-Score) als auch beim Körpergewicht (z-Score) jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Maralixibat gegenüber Placebo. Der Unterschied beim Körpergewicht wird als klinisch relevant eingeschätzt.

Für die Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels PedsQL, sowie für die Kategorie der Nebenwirkungen zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigt sich für das Ereignis Diarrhö (UE von besonderem Interesse) ein statistisch signifikanter Nachteil von Maralixibat im Vergleich zu Placebo.

Den positiven Effekten in den Endpunkten Pruritus, Fatigue und körperliche Entwicklung (Körpergewicht) stehen somit keine negativen Effekte entgegen. Bei der Bewertung der Ergebnisse ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Mehrheit der Patientinnen und Patienten der Studie MARCH-PFIC eine Dosierung von 600 µg/kg Maralixibat zweimal täglich erhielt. Die

Studie MARCH-PFIC schloss zwar Teilnehmende bis zu einem Alter von 18 Jahren ein, jedoch waren die Patientinnen und Patienten mehrheitlich unter 6 Jahre alt. In der Gesamtpopulation betrug der Altersmedian in der Interventionsgruppe 3 Jahre und in der Kontrollgruppe 3,6 Jahre. Für Kinder unter 5 Jahren empfiehlt die Fachinformation eine zulässige Höchstdosis von 285 µg/kg Maralixibat zweimal täglich. Somit entspricht die in der Studie verwendete Dosierung von Maralixibat für einen Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht den Vorgaben der Fachinformation.

Auf Grund der zu hohen Dosierung von Maralixibat bei Kindern unter 5 Jahren im Rahmen der Studie MARCH-PFIC ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext in Frage zu stellen. Die gezeigten Vorteile in der Endpunktkategorie Morbidität können daher in ihrem Ausmaß insgesamt nicht quantifiziert werden.

Darüber hinaus liegen für die ebenfalls von der Zulassung umfassten Patientenpopulation der Säuglinge von 3 bis < 12 Monaten keine vergleichenden Daten vor.

In der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stuft der G-BA daher das Ausmaß des Zusatznutzens von Maralixibat zur Behandlung der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Monaten, auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 8 i.V.m. § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 AM-NutzenV als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf Auswertungen der RCT MARCH-PFIC.

Das Verzerrungspotential für die Studie MARCH-PFIC wird als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene zeigt sich jedoch für die Endpunkte körperliche Entwicklung, PedsQL-Fatigue und PedsQL jeweils ein hohes Verzerrungspotential.

Das hohe Verzerrungspotential des Endpunktes körperliche Entwicklung begründet sich mit Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen zu Baseline, insbesondere für den z-Score des Körpergewichts, wobei für Personen aus dem Maralixibat-Arm größere Abweichungen von der Norm dokumentiert sind als für Teilnehmende im Placebo-Arm. Zudem liegen keine Ergebnisse in den zugrundeliegenden natürlichen Einheiten (z. B. kg oder cm) vor.

Für den Endpunkt PedsQL-Fatigue existieren ausschließlich elternberichtete Versionen des Fragebogens für Kinder ab einem Alter von 2 Jahren. Aus diesem Grund liegen nur für diese Subpopulation der Studie MARCH-PFIC Ergebnisse des PedsQL-Fatigue vor. Hierbei ist aus den vorliegenden Studienunterlagen nicht ersichtlich, wie viele Kinder in der Studie MARCH-PFIC jünger als 2 Jahre alt waren und aus diesem Grund nicht für die Erhebung des PedsQL-Fatigue in Frage kamen. In Verbindung mit den Verteilungsdaten für das Alter zu Baseline erscheint es wahrscheinlich, dass die Rücklaufquote für den PedsQL-Fatigue für die Subpopulation der Patientinnen und Patienten ≥ 2 Jahren über 70 % liegt. Eine eindeutige Berechnung der Rücklaufquoten für die elternberichtete Version des Endpunkts PedsQL-Fatigue ist somit nicht möglich und das Verzerrungspotential wird als hoch eingestuft.

Für den Endpunkt PedsQL liegt die Rücklaufquote im Maralixibat-Arm bereits zu Baseline bei lediglich 87 % und sinkt für die Veränderung zu Woche 18-26 weiter auf 83 %. Im Placebo-Arm

liegt die Rücklaufquote für die Veränderung zu Woche 18-26 gegenüber Baseline bei 87 %. Deshalb wird auch das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Auf Grund dieser Unsicherheiten wird die Aussagesicherheit insgesamt als Anhaltspunkt eingestuft.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Maralixibat. Das Arzneimittel Livmarli wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ als Orphan Drug zur Behandlung der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patienten ab dem Alter von 3 Monaten zugelassen.

Für die Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Phase III-Studie MARCH-PFIC für Patientinnen und Patienten ab 12 Monaten mit PFIC vor. Zudem legte der pharmazeutische Unternehmer die Interims-Ergebnisse der einarmigen Studie RISE vor, welche Kinder im Alter von 3 bis 12 Monaten untersucht. Diese werden jedoch im Rahmen der Nutzenbewertung nur ergänzend dargestellt.

In der zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studie MARCH-PFIC traten keine Todesfälle auf. In der Kategorie Morbidität konnten statistisch signifikante Vorteile in den Endpunkten Pruritus, körperliche Entwicklung (Körpergewicht) und Fatigue gezeigt werden. In den Kategorien Lebensqualität und Nebenwirkungen konnten jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden.

Insgesamt stehen den gezeigten positiven Effekten somit keine negativen Effekte gegenüber.

Auf Grund der nicht fachinformationskonformen Dosierung von Maralixibat bei Kindern unter 5 Jahren im Rahmen der Studie MARCH-PFIC ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext jedoch in Frage zu stellen. Die gezeigten Vorteile in der Endpunktkategorie Morbidität können daher in ihrem Ausmaß insgesamt nicht quantifiziert werden. In der Gesamtschau wird daher ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben der Patientenzahlen in der Bewertung des IQWiG [G24-19] zugrunde gelegt.

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind unsicher und in der Gesamtschau unterschätzt. Dies resultiert aus einer zu gering geschätzten mittleren Überlebenszeit und damit Prävalenz der PFIC.

In der Nutzenbewertung des Wirkstoffes Odevixibat im vergleichbaren Anwendungsgebiet wurde eine deutlich geringere Anzahl von ca. 40 bis 110 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation angesetzt. Dies lässt sich mit einem differenzierteren Vorgehen zur Herleitung der Prävalenz in Abhängigkeit der genetischen Subtypen der PFIC in der aktuellen Nutzenbewertung begründen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Livmarli (Wirkstoff: Maralixibat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. Januar 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/livmarli-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Maralixibat ist durch in der Therapie cholestatischer Lebererkrankungen erfahrene Ärztinnen und Ärzte durchzuführen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zu Medikationsfehlern infolge falscher Dosierung.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2025).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Der Wirkstoff Maralixibat wird in Abhängigkeit des Körpergewichtes dosiert. Bei Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichtes wurden für Kinder ab 3 Monaten die durchschnittlichen Körpermaße aus der „Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS)“² (durchschnittliches Körpergewicht eines 3-monatigen Kindes: 5,87 kg), für Kinder bis und ab 5 Jahren die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“³ (durchschnittliches Körpergewicht eines Kindes bis 5 Jahre: 18,8 kg, durchschnittliches Körpergewicht eines Kindes ab 5 Jahren: 20,8 kg) sowie für Erwachsene aus dem „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“⁴ (durchschnittliches Körpergewicht 77,7 kg) zugrunde gelegt.

Die empfohlene Höchstdosis von Livmarli bei PFIC-Patienten unter 5 Jahren beträgt aufgrund des Propylenglycol-Gehalts 285 µg/kg zweimal täglich. Auf Grund dieser Einschränkung wurden bei der Berechnung der Kosten und des Verbrauchs zwei Populationen (Kinder ≥ 3 Monate bis < 5 Jahre; Kinder ≥ 5 Jahre und Erwachsene) gebildet.

Für Patientinnen und Patienten über 50 kg wird zudem von der gewichtsabhängigen Dosierung abgewichen. Laut Fachinformation beträgt die maximale Tagesdosis 57 mg Maralixibat.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Maralixibat	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	365 - 730	1	365

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

² Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) (2013, beide Geschlechter, ab Geburt), <https://edoc.rki.de/handle/176904/3254>

³ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter, ab 1 Jahr), www.gbe-bund.de

⁴ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Laut den Angaben in der Fachinformation muss das Arzneimittel nach Anbruch der Flasche innerhalb von 130 Tagen verwendet werden. Auf Grund der gewichtsabhängigen Dosierung kommt es deshalb bei einigen Patientinnen und Patienten zum frühzeitigen Verwurf der Flasche und es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch in Abhängigkeit der maximalen Haltbarkeit nach Anbruch der Flasche.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Maralixibat (Kinder ≥ 3 Monate bis < 5 Jahre)	1 -2 x täglich je 285 µg/kg 1,67 mg – 10,72 mg	1,67 mg – 10,72 mg	1,67 mg = 0,15 ml – 10,72 mg = 1 ml	365,0	54,8 ml – 365 ml
Maralixibat (Kinder ≥ 5 Jahre und Erwachsene)	1 x täglich je 285 µg/kg – 2 x täglich je 570 µg/kg 5,93 mg – 57,0 mg	5,93 mg – 57,0 mg	5,93 mg = 0,6 ml – 57,0 mg = 6 ml	365,0	219 ml – 2190 ml

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Maralixibat (9,5 mg/ml)	30 LSE	29 402,33 €	2,00 €	1 675,88 €	27 724,45 €
Abkürzungen: LSE = Lösung zum Einnehmen					

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten

Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 3 Monaten mit progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Maralixibat (Livmarli); Livmarli 9,5 mg/ml Lösung zum Einnehmen; Stand: Juni 2024

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 26. Juli 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Maralixibat beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. November 2024 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Dezember 2024 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung wurde am 10. Januar 2025 vorgelegt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28. Januar 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Februar 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	29. Oktober 2024	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	4. Dezember 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Dezember 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. Dezember 2024 15. Januar 2025	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Januar 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Februar 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 6. Februar 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken