

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Maralixibat (Livmarli®)

Mirum Pharmaceuticals International B.V.

Modul 3 B

*zur Behandlung der progressiven familiären
intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patienten ab dem
Alter von 3 Monaten*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 26.07.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	34
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	45
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	46
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	49
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	56
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	56
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	58
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	62
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	63
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	66
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	67
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	69
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	70
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	71
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	71
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	79
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	79
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	80
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	84
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	84
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	85
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	86
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	87

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Übersicht PFIC-Typen	17
Tabelle 3-2: Prävalenz und Inzidenz im Überblick.....	30
Tabelle 3-3: Erwartete Entwicklung der Einwohnerzahl und des Anteils Einwohner mit Alter <18 Jahre in Deutschland bis 2028	31
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	34
Tabelle 3-5: Geschätzte Inzidenz von PFIC-Patienten in Deutschland pro Jahr	37
Tabelle 3-6: Übersicht der Schritte zur Ermittlung der Patientenpopulation.....	37
Tabelle 3-7: Spannenbildung mittlere transplantationsfreie Überlebenszeit PFIC	41
Tabelle 3-8: Zielpopulation für PFIC mittels Literaturansatz.....	43
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	45
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	62
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	65
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	65
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	66
Tabelle 3-18: Maßnahmen zur Risikominimierung	81
Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	86

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Transplantationsfreies Überleben von Patienten mit PFIC1	20
Abbildung 2: Transplantationsfreies Überleben von Patienten mit PFIC2 nach Genotyp- Schwere	21
Abbildung 3: Transplantationsfreies Überleben von Patienten mit PFIC3 nach Genotyp- Schwere	22
Abbildung 4: Alle stationären Fälle in Deutschland mit Hauptdiagnose Q44 angeborene Fehlbildungen der Gallenblase/Gallengänge/Leber	33
Abbildung 5: Modellierte Überlebensfunktionen für PFIC1 basierend auf NAPPED	38
Abbildung 6: Modellierte Überlebensfunktionen für PFIC2 (BSEP1 bis 3) basierend auf NAPPED	39
Abbildung 7: Modellierte Überlebensfunktionen für PFIC3 basierend auf [41]	40

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALGS	Alagille-Syndrom
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ASBT	apikaler natriumabhängiger Gallensäuretransporter (<i>apical sodium dependent bile acid transporter</i>)
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation
BfARM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BRIC	benigne rekurrende intrahepatische Cholestase
BSEP	<i>bile salt export pump</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
COMP	<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>
CSR	<i>Clinical study report</i>
CTD	<i>common technical document</i>
DDD	<i>Defined daily dose</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DRG	<i>Diagnosis related groups</i>
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
EASL	<i>European Association for the Study of the Liver</i>
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EHBA	extrahepatische Gallengangatresie
EMA (bzw. EMEA)	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European public assessment report</i>
ESRD	<i>end-stage renal disease</i>
EU	Europäische Union
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FIC	<i>Familial intrahepatic cholestasis</i>
FXR	Farnesoid-X-Rezeptor

G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFHFNP	<i>Groupe Francophone d’Hépatologie-Gastroentérologie et Nutrition Pédiatriques</i>
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IBAT	Ilealer Gallensäuretransporter (<i>Ileal bile acid transporter</i>)
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
INR	<i>international normalized ratio</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IQTIQ	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
IU	<i>International Unit</i>
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
LPA	<i>lysophosphatidic acid</i>
MAH	<i>Marketing Authorization Holders</i>
MARCH	<i>Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Maralixibat in the Treatment of Subjects with Progressive Familial intrahepatic Cholestasis</i>
MCT	<i>medium chain triglyceride</i>
MRX	Maralixibat
NAPPED	<i>Natural course and Prognosis of PFIC and Effect of biliary Diversion</i>
NICE	<i>National Institute for Clinical Excellence</i>
OMIM	<i>Online Mendelian Inheritance in Man</i>
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
ORPHA	Kode der Orphanet Datenbank
PEBD	partielle externe biliäre Diversion
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PFIC	Progressive familiäre intrahepatische Cholestase
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report</i>

PT	<i>Preferred Term</i>
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	<i>Risk-Management-Plan</i>
sBA	<i>Serum bile acids</i> (Serumgallensäuren)
SBD	<i>surgical biliary diversion</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	<i>Summary of Product Characteristics</i>
SLR	<i>Systematic literature review</i>
sog.	Sogenannt
STROSA	STandardisierte BerichtsROutine für Sekundärdaten Analysen
TNI	terminale Niereninsuffizienz
UDCA	Ursodesoxycholsäure
ULN	Obere Normgrenze
URL	<i>Uniform Ressource Locator</i>
VerfO	Verfahrensordnung
vs	Versus
WiDO	Wissenschaftliches Institut der AOK
WHO	<i>World Health Organization</i> (Weltgesundheitsorganisation)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Maralixibat ist für die Behandlung von Patienten mit der seltenen progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) zugelassen. PFIC ist eine Gruppe von seltenen erblichen

Krankheiten hepatozellulären Ursprungs, die zu einer gestörten Gallenbildung führen, was zu einer Anhäufung von Gallenbestandteilen in der Leber führt, einschließlich Bilirubin und Gallensäuren. Gemäß Fachinformation wird Maralixibat angewendet zur Behandlung „der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patienten ab dem Alter von 3 Monaten.“[1]

Auf Grund des Orphan Status von Maralixibat [2, 3] ist gemäß § 35 a Abs. 1 Satz 10 SGB V formal keine zweckmäßige Vergleichstherapie angezeigt. Nachweise gemäß § 35 a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Maralixibat erfolgt in Modul 4B anhand der Zulassungsstudie.

Hinweis: Zur besseren Lesbarkeit wurde meist die männliche Form (z. B. „Arzt“, „Patient“ usw.) verwendet. Damit ist stets auch die weibliche und diverse Form gemeint.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA hat am 08.11.2023 (Vorgangsnummer 2023-B-stattgefunden.[4] Da es sich bei Maralixibat um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) handelt [2, 3], gilt der medizinische Zusatznutzens durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Grundlage der Zulassungsstudien bestimmt. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie ist deshalb nicht zu bestimmen.[5]

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern

Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend (siehe oben).

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Das Anwendungsgebiet wurde der aktuellen Fachinformation entnommen [1] und das Beratungsgespräch mit dem G-BA berücksichtigt.[4] Zum Orphan-Drug-Status von Maralixibat wurden die öffentlich zugänglichen Dokumente der EU-Kommission und der EMA herangezogen.[2, 3]

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Mirum Pharmaceuticals International B.V. SmPC ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS - Maralixibat (Livmarli) [online]. 06.2024. [Aufgerufen am 08.07.2024]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240628163128/anx_163128_de.pdf.
2. European Medicines Agency (EMA). EMA/COMP/697127/2013: Public summary of opinion on orphan designation for the treatment of progressive familil intrahepatic cholestasis [online]. 2014. [Aufgerufen am 26.06.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu3131216-public-summary-opinion-orphan-designation-4r5r-1-4-4-33-dibutyl-7-dimethylamino-2345-tetrahydro-4-hydroxy-11-dioxido-1-benzothiepin-5-ylphenoxymethylphenylmethyl-4-aza-1-azoniabi_en.pdf.

3. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report - Livmarli (maralixibat) Treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis EU/3/13/1216 [online]. 2024. [Aufgerufen am 15.07.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/livmarli-orphan-maintenance-assessment-report-ii-03-g_en.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. 2023.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 2024. [Aufgerufen am 05.07.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3375/VerfO_2023-10-19_iK_2024-02-20.pdf.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Maralixibat ist für die Behandlung von Patienten mit der seltenen progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) zugelassen. Diese Erkrankung ist durch eine progredient verlaufende cholestatische Lebererkrankung und oftmals durch einen typischen quälenden cholestatischen Juckreiz (Pruritus) geprägt. Gemäß Fachinformation wird Maralixibat angewendet zur Behandlung „der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patienten ab dem Alter von 3 Monaten.“[1]

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Einleitung: Progressive familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC)

Die progressive familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC) mit inzwischen mindestens 6 klar beschriebenen Typen (je nach Literatur) umfasst ein heterogenes Spektrum seltener, autosomal rezessiv vererbter cholestatischer Lebererkrankungen, bei denen es zu einer intrahepatischen Cholestase aufgrund von Störungen im Galletransport kommt. Es kommt zu einer Anhäufung von Gallenbestandteilen in der Leber, darunter Bilirubin und Gallensäuren (serum bile acids, sBA).[2, 3]

Gallenflüssigkeit ist eine komplexe Mischung von Gallensäuren, organischen Anionen, Phospholipiden, Cholesterin und weiteren Ionen, wobei für jede Komponente spezifische hepatozelluläre Transportmechanismen bestehen. Durch Mutationen unterschiedlicher Gene verursachte Funktionseinschränkungen dieser Transportmechanismen bilden die Grundlage verschiedener genetisch bedingter Lebererkrankungen.[4]

Cholestase allgemein bezeichnet einen Rückstau von Galle und damit von Bilirubin, Gallensäuren und weiteren Gallenbestandteilen aufgrund eines verminderten oder fehlenden Abflusses. Verschiedene Mechanismen der Cholestase sind bekannt, bei PFIC besteht eine intrahepatische Cholestase, in Abgrenzung zur extrahepatisch beginnenden Gallestauung bei

der Gallengangatresie. Bei einer Cholestase gelangen die Gallensäuren und das Bilirubin durch den Rückstau schließlich in den Blutkreislauf.[5]

Im Laufe der Zeit wurden verschiedene Gene identifiziert, die mit PFIC in Verbindung gebracht werden, und es werden weiter zusätzliche krankheitsverursachende Varianten identifiziert.[6] Gemeinsam haben alle PFIC-Formen die klinischen Hauptmerkmale Cholestase mit den Laborparametern erhöhte sBAs und erhöhte Serumbilirubinwerte. Eine klinisch sichtbare Gelbsucht (Ikterus) sowie ein cholestatischer Juckreiz (Pruritus) oder auch Gedeihstörungen können begleitend vorliegen, treten aber teilweise erst bei fortgeschrittener Erkrankung auf.[2, 3, 7, 8] Infolge der Cholestase leiden die Patienten typischerweise an einem Mangel an fettlöslichen Vitaminen als Folge der gestörten Fettaufnahme. Der Pruritus steht für die betroffenen Kinder wie auch ihre Betreuungspersonen durch seine Dominanz im Alltag und den dadurch entstehenden Schlafmangel, aber auch Reizbarkeit, kutane Selbstverstümmelung, schlechte Aufmerksamkeit und schlechte Schulleistung sowie reduzierte gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vordergrund und ist oft ein als „quälend“ erlebtes Krankheitssymptom von PFIC ab früher Kindheit.[2, 3, 7-9]

Bei der PFIC schreitet die Grunderkrankung, wie schon im Namen beschrieben, chronisch progredient voran und die Patienten müssen oft schon im Kindes- und Jugendalter lebertransplantiert werden. Neben dem terminalen Leberversagen durch die entstandene dekompensierte Leberzirrhose mit portaler Hypertension, Aszites und Gedeihstörungen oder der Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms kann auch der unkontrollierbare Pruritus eine Indikation zur Lebertransplantation sein.[3, 10, 11] Die fortschreitende Lebererkrankung ist primär auf eine toxische Schädigung der Hepatozyten durch die Anhäufung von intrahepatischen Gallensäuren zurückzuführen.[12] Bei Kindern macht PFIC etwa 10-15 % der Ursachen für Cholestase und einen ähnlichen Anteil der Indikationen für Lebertransplantationen aus.[2, 13] Der MELD (Model for End-Stage Liver Disease)-Score, sowie die pädiatrische Version PELD, schätzen die Überlebenschancen für die Patienten ein und werden in manchen Ländern für die Organspendeallokation verwendet. Die berechneten Größen beinhalten gewichtet auch den Laborwert Bilirubin.[14] Dies unterstreicht die Bedeutung von Bilirubin bei der Beurteilung der Leberfunktion – nicht nur, aber auch bei der PFIC.[14, 15]

Die PFIC Erkrankung schreitet oft frühzeitig fort, so dass unbehandelt im Kindes- oder frühem Erwachsenenalter das Versterben droht: Das Fortschreiten der Krankheit führt zu Komplikationen wie Leberversagen und hepatozellulärem Karzinom, so dass 20-83 % der Patienten eine Lebertransplantation benötigten. Insgesamt lag die Sterblichkeit in 10 Studien bei bis zu 87 % (– die Behandlung variierte von Studie zu Studie –), wobei das mittlere Sterbealter in einer Studie sogar bei lediglich 4 Jahren lag.[7]

Ursachen

Bei PFIC können auf der Grundlage der spezifischen zugrunde liegenden genetischen Anomalie verschiedene Typen klassifiziert werden, siehe auch Tabelle 3-1.

Alle bisher beschriebenen PFIC-Typen werden autosomal rezessiv vererbt, was zu einem relativen oder absoluten Mangel eines bestimmten Proteins führt, das direkt oder auch nur mittelbar am hepatozellulären Transportsystem und der Gallebildung beteiligt ist.[16] Klinisch sind diese Proteindefekte mit unterschiedlichen Ausprägungen der intrahepatischen Cholestase assoziiert. Die häufigsten PFIC-Typen PFIC1, PFIC2 und PFIC3 werden durch Varianten in den Genen ATP8B1 (FIC1-Mangel), ABCB11 (BSEP-Mangel) und ABCB4 (MDR3-Mangel) repräsentiert.[17] Weitere Typen sind PFIC4 (TJP2, TJP2-Mangel), PFIC5 (NR1H4, FXR-Mangel) und PFIC6 (MYO5B, MYO5B-Mangel).[16] In den letzten Jahren hat das Wissen darüber zugenommen, welche Mutationen in den oben genannten Genen pathogen, wahrscheinlich pathogen oder von unbekannter Bedeutung sind.[10, 18] Neben Patienten mit typischen Krankheitsmerkmalen - intrahepatische Cholestase mit erhöhten sBAs und Pruritus - und eindeutiger pathologischer Genotypisierung (d.h. Genotypisierung im Sinne biallelisch krankheitsverursachender Varianten) gibt es auch Patienten, die zwar typische klinische Merkmale zeigen, aber bei denen entweder nur auf einem Allel oder keine bekannten krankheitsverursachenden genetischen Varianten gefunden werden. Umgekehrt gibt es auch Menschen, bei denen solche Varianten bestehen – ohne typische Krankheitsmerkmale (z.B. intermittierende Cholestase und/oder niedrigere sBA-Werte).[19-21]

Die Prävalenz von **PFIC1 (FIC1-Mangel)** wird auf 10,4 % bis 37,5 % aller Patienten mit PFIC geschätzt.[7] FIC1 wird durch das ATPase phospholipid transporting 8B1 (ATP8B1) Gen kodiert und ist verantwortlich für die Aufrechterhaltung der asymmetrischen Verteilung von Phospholipiden in der Lipiddoppelschicht durch die Flippase-Bewegung von Phospholipiden von der äußeren Lipidschicht der Kanalmembran zur inneren Lipidschicht.[22] Ein Mangel an FIC1 führt zu einem Verlust der asymmetrischen Phospholipidverteilung in der Kanälchenmembran, was die Membranstabilität verringert und den Gallensalztransport beeinträchtigt. Dies führt zu Cholestase.[17] Extrahepatische Manifestationen sind beispielsweise Schwerhörigkeit, Pankreatitis und Durchfall.

PFIC2, oft auch als BSEP-Krankheit oder BSEP-Mangelkrankheit bezeichnet, ist der häufigste Typ von PFIC. Er wird bei etwa 37,5 % bis 90,9 % aller Patienten mit PFIC diagnostiziert.[7] ABCB11 kodiert für den BSEP-Transporter, der auf der kanalikulären Membran von Hepatozyten exprimiert wird und für den Export von Gallensäuren aus dem Hepatozyten in die Gallenkanälchen verantwortlich ist.[23] Mutationen in ABCB11 führen zu einem mehr oder weniger ausgeprägten Mangel an BSEP oder zu einer gestörten Funktion und damit zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Beeinträchtigung der Fähigkeit zur Ausscheidung von Gallensäuren. Protein-nicht-abbauende Mutationen (nt-PFIC2, auch als BSEP1 und BSEP2 bezeichnet) sind mit einem milden oder moderaten klinischen Phänotyp mit einem gewissen Grad an BSEP-Restfunktion assoziiert, während Protein-trunkierende Mutationen (t-PFIC2, auch BSEP3 genannt) mit einem schwereren klinischen Bild ohne funktionelles BSEP-Protein einhergehen und daher ein Risiko für einen schwereren Phänotyp mit früherer Lebertransplantationindikation tragen. Diese wenigen Patienten mit non-sense Mutation haben

auch ein Rezidivrisiko nach Lebertransplantation, weil das gesunde BSEP Protein als neues Antigen erkannt und immunologisch angegriffen werden kann. Es besteht zudem bei PFIC2 ein hohes Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom.[2, 18, 24]

PFIC3 wird durch eine Mutation des Glykoproteins MDR3 verursacht, das vom ABCB4-Gen kodiert wird.[25] Bei einem MDR3-Mangel wird Phosphatidylcholin nicht von den Hepatozyten in die Gallenkanälchen transportiert, was zu einer abnormalen Mizellenbildung führt, wodurch unlösliche Gallensalze und Cholesterin in die Gallenkanälchen gelangen und die Gallenblase schädigen. Das Cholesterin kristallisiert eher zu Steinen und schädigt die Leberstrukturen, indem es die kleinen Gallengänge verstopft. Bei etwa einem Drittel der PFIC-Fälle handelt es sich um PFIC3.[26]

PFIC4 wird durch einen Funktionsverlust von TJP2 verursacht.[21] Dieses Protein ist in der Leber an der Bildung Tight-junctions zwischen den Leberzellen beteiligt, die wesentlich dazu beitragen, den Austritt von Gallenbestandteilen in das Leberparenchym zu verhindern. Bei einem Mangel an TJP2 treten zytotoxische Gallensalze in den parazellulären Raum aus und schädigen die umliegenden Hepatozyten und Cholangiozyten.[23]

PFIC5 wird durch Mutationen in FXR verursacht, die einen Funktionsverlust verursachen. FXR ist ein nukleärer Rezeptor, der durch Gallensäuren aktiviert wird und direkt an der Expression von BSEP und MDR3 beteiligt ist – Proteine, die von PFIC2 bzw. PFIC3 betroffen sind.[27] Ein FXR-Mangel führt zu einem sekundären BSEP- und MDR3-Mangel.

PFIC6 wird durch MYO5B-Defekte hervorgerufen. MYO5B ist essentiell für die Polarisierung von Epithelzellen und der Lokalisierung von BSEP an der Kanalmembran.[28] MYO5B-Defekte führen zu einem sekundären BSEP-Mangel.

Insgesamt sind PFIC4 (Defekt in TJP2), PFIC5 (Defekt in FXR) und PFIC6 (Defekt in MYO5B) weniger häufig als PFIC1 bis 3, führen aber ebenfalls zu einer mehr oder weniger starken Beeinträchtigung der Gallensäureausscheidung (Tabelle 3-1). Mutationen, die zu alternativen Proteindefekten führen, zeigen ein ähnliches phänotypisches Muster wie die klassische PFIC-Erkrankung, die in der Neugeborenenperiode mit Cholestase und ähnlichem Krankheitsverlauf auftritt. Vermutlich bestehen über die bisher charakterisierten Typen hinaus noch weitere krankheitsverursachende Varianten.[6]

Tabelle 3-1: Übersicht PFIC-Typen

Erkrankung	Haupt-Gen	Protein-Defekt	Geschätzter Anteil von PFIC [7]	Erläuterungen
PFIC1	<i>ATP8B1</i>	FIC1 eine Phospholipid-transportierende Floppase in der canalikulären Membran; beteiligt an der Aufrechterhaltung einer asymmetrischen Verteilung von Phospholipiden in der canalikulären Membrandoppelschicht von Hepatozyten, wodurch die Cholangiozyten vor hydrophoben Gallensäuren geschützt und ihre Integrität aufrechterhalten wird [29]	10%-38%	<ul style="list-style-type: none"> • Beeinträchtigte Gallensalzsekretion der Hepatozyten, die zu Cholestase führt • Extrahepatische Manifestationen (z. B. Durchfall, Pankreaserkrankung) • Beginn der Symptome im frühen Kindesalter, bei milden Varianten später
PFIC2	<i>ABCB11</i>	BSEP Gallensalzexportpumpe in der kanalikulären Membran von Hepatozyten, verantwortlich für den Export von Gallensäuren aus dem Hepatozyten in den Gallenkanal [29, 30]	38%-91%	<ul style="list-style-type: none"> • Wird auch als BSEP-Mangel bezeichnet • Erhöhte intrazelluläre Gallensalzkonzentrationen • Drei Subtypen basierend auf der BSEP-Aktivität • Beginn der Symptome im frühen Kindesalter
PFIC3	<i>ABCB4</i>	MDR3 Floppase in der kanalikulären Membran, die am Transport von Phosphatidylcholin aus dem Hepatozyten in den Gallenkanal beteiligt ist, um Gallensalze zu neutralisieren und Verletzungen der Gallenepithelien und Gallenkanälchen zu verhindern [29, 31, 32]	28%-38%	<ul style="list-style-type: none"> • Auch als MDR3-Mangel bezeichnet • Vermehrte freie Gallensalze in den Kanälchen, die zu einer Schädigung der Cholangiozyten führen • Erhöhte Cholesterin-Kristallisation, die eine Obstruktion der kleinen Gallengänge verursacht • Assoziiert mit hohen GGT-Werten • Das Alter des Auftretens der Symptome kann sehr unterschiedlich sein, eher in späterem Alter
PFIC4	<i>TJP2</i>	TJP2 beteiligt an der Aufrechterhaltung der Zell-Zell-Adhäsion, die für die Integrität der kanalikulären Membran erforderlich ist [33]	Nicht bekannt	<ul style="list-style-type: none"> • Auch als TJP2-Mangel bezeichnet • Verminderte Integrität der Kanälchenmembran und Rückfluss toxischer Gallensäuren durch die parazellulären Räume in die Hepatozyten, was zu Hepatozytenschäden und Cholestase führt • Variables Spektrum an Erscheinungsformen • Erhöhtes Risiko für hepatozelluläres Karzinom • Neurologische und respiratorische Symptome
PFIC5	<i>NR1H4</i>	FXR in der Leber fungiert FXR als nuklearer Gallensäure-Rezeptor, der an der Expression von BSEP und MDR3 beteiligt ist [27]	Nicht bekannt	<ul style="list-style-type: none"> • Wird auch als Farnesoid-X-Rezeptor-Mangel bezeichnet • Verursacht den Verlust der BSEP-Expression, was zur Anhäufung von toxischer Galle und zu hepatozellulären Schäden führt • Rasch fortschreitende Lebererkrankung mit früh einsetzender Koagulopathie und hohem Alpha-Fetoprotein, die letztlich eine Lebertransplantation erforderlich macht
PFIC6	<i>MYO5B</i>	MYO5B transportiert kanalikuläre Membranproteine transzellulär für den Gallensalz-Transport [34]	Nicht bekannt	<ul style="list-style-type: none"> • Kann mit isolierter Cholestase oder Cholestase mit hartnäckigem Durchfall auftreten (mikrovillöse Einschlusskrankheit, die zu schwerem Durchfall und einer Unfähigkeit zur Nährstoffaufnahme aufgrund von Hypoplasie und/oder Atrophie der Darmepithelzellen führt)

BSEP: bile salt export pump; FIC1: familial intrahepatic cholestasis 1; FXR: Farnesoid-X-Rezeptor; GGT: Gamma-Glutamyltransferase MDR3: multidrug resistance protein 3; MYO5B: Myosin-Vb; PFIC: progressive familiäre intrahepatische Cholestase; TJP2: tight junction protein 2

Die Orphanet-Nummer von PFIC ist ORPHA:172 (www.orpha.net, Link überprüft 20.06.2024), unspezifisch. Für die Typen PFIC1 bis 5 sind die Orpha-Nummern 79306, 79304, 79305, 480483 und 480476. In OMIM werden hierzu als genetische Typen aufgeführt (aus Orphanet-Liste): 211600, 601847, 602347, 615878, 617049, 619484, 619662, 619849 („PFIC 9“), 619868 („PFIC 10“), 620010. In der Datenbank OMIM selbst werden als genetische Typen von PFIC zusätzlich unter anderem klassifiziert (Suchterm „PFIC“ auf omim.org; Link überprüft 20.06.2024): 606540 (zum Phänotyp 619868), 602397 (zu FIC1) 619658 („PFIC 7“ ohne Hörverlust), 619662 („PFIC 8“), 619874 („PFIC 11“), 619658 („PFIC 7“).

Definition von PFIC und Klassifikation

Alle PFIC-Typen können die gleichen Manifestationen der Cholestase aufweisen, einschließlich erhöhter sBA, erhöhter Serumbilirubinwerte (patientenindividuell), schwerem Juckreiz mit verheerenden Folgen für die Lebensqualität der Patienten, Gedeihstörungen aufgrund von Ernährungsmängeln und fortschreitender Lebererkrankung.[2, 3, 7, 29] Ein gestörter Gallefluss zeigt sich in deutlich und anhaltend erhöhten sBA-Werten und variabel auch der Bilirubinwerte.[35] Ein gestörter Gallefluss ist auch für Wachstumsverzögerungen, Fettmalabsorption und klinische Folgen von Mangel an fettlöslichen Vitaminen wie Rachitis und Blutungen verantwortlich [7], was dazu geführt hat, dass fast alle Betroffenen Vitaminsupplemente einnehmen. Die intrahepatische Akkumulation von Gallensäuren führt zu einer fortschreitenden Leberschädigung und, wenn sie unbehandelt bleibt, zu Komplikationen wie portaler Hypertonie, Leberversagen, Zirrhose und schließlich terminaler Lebererkrankung und Tod.[3, 18] Infolge dieser Manifestationen ist die PFIC nicht nur mit erheblicher Morbidität, sondern auch Mortalität verbunden: die Sterblichkeitsrate wird bei unbehandelter PFIC auf bis zu 87 % geschätzt.[7, 10] Aufgrund des Mangels an Behandlungsmöglichkeiten benötigen 70 bis 80 % der Patienten letztendlich eine Lebertransplantation.[7, 10]

Pruritus ist sowohl für die betroffenen Kinder als auch deren Betreuungspersonen das belastendste, oft als „quälend“ beschriebene Krankheitssymptom von PFIC.[2, 3, 7-9] Neben dem terminalen Leberversagen durch die entstandene dekompensierte Leberzirrhose mit portaler Hypertension, Aszites und Gedeihstörungen oder der Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms kann auch der unkontrollierbare Pruritus eine Indikation zur Lebertransplantation sein [3, 10, 11], wobei der Pruritus oft disproportional zur Hyperbilirubinämie ist. Bei Auftreten eines Pruritus sind jedoch fast regelhaft auch die sBA deutlich erhöht.[10] Hinweisend auf PFIC ist eine chronische Cholestase, manifestiert durch anhaltenden Juckreiz zusätzlich zu biochemischen Anomalien (und Serum-Gallensäuren bei PFIC1 bis 3) und/oder pathologischen Anzeichen einer fortschreitenden Lebererkrankung, bei normaler Aktivität der gamma-Glutamyltransferase (gGT) im Serum (PFIC1 und 2).[36, 37] Erhöhtes Bilirubin (Hyperbilirubinämie) besteht typisch bei Cholestase. Differentialdiagnostisch sind bei Cholestase im Säuglings- bzw. Kindesalter eine Vielzahl anderer, erworbener oder angeborener Ursachen auszuschließen.[9, 37]

Als Klassifikation sind die obengenannten Typen nach spezifischer genetischer Ursache und nach dem klinischen Bild üblich. Darüber hinaus konnte in der Literatur kein spezifisches Klassifikationsschema oder gängige Einteilung nach Stadien identifiziert werden.

Natürlicher Krankheitsverlauf, Symptome, Mortalität

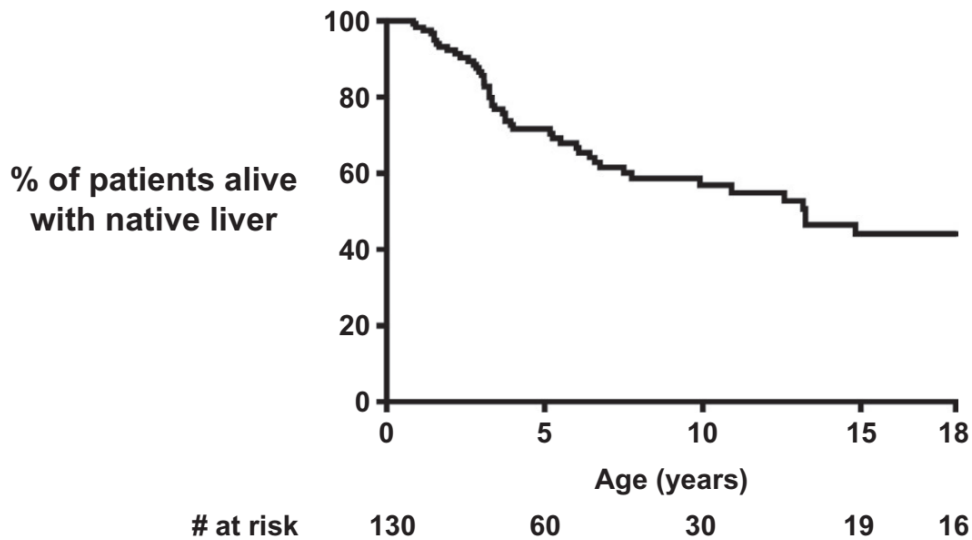
Alle PFIC-Typen weisen Cholestase auf, einschließlich erhöhter sBA, erhöhter Serumbilirubinwerte (patientenindividuell), schwerem Juckreiz, Gedeihstörungen aufgrund von Ernährungsmängeln und fortschreitender Lebererkrankung. Die Symptome und der klinische Verlauf spezifisch der einzelnen Subtypen werden im Folgenden dargestellt.

PFIC1

Schwerer PFIC1-Mangel (ATP8B1-Mangel) zeigt sich bei Kindern mit refraktärer Cholestase mit Pruritus, die im frühen Säuglingsalter beginnt, schwerer Gedeihstörung und Mangel an fettlöslichen Vitaminen.[10] Die Lebererkrankung ist progressiv und führt zu einer sekundären biliären Zirrhose und einer Lebererkrankung im Endstadium.[10] Ohne chirurgischen Eingriff kommt es in der Regel im zweiten Lebensjahrzehnt zu Leberversagen und Tod.

Eine Überlebensanalyse ergab, dass bis zum Alter von 18 Jahren 44 % der Patienten mit ihrer nativen Leber am Leben waren (Abbildung 1; [38]). Im Erwachsenenalter hatten sich drei Viertel der Patienten, die noch mit ihrer nativen Leber lebten, einer sogenannten SBD (surgical biliary diversion) unterzogen, einem chirurgischen Eingriff, bei dem der enterohepatische Kreislauf unterbrochen wird, um die zirkulierenden Gallensäuren deutlich zu reduzieren. Insbesondere kann die Diarrhö nach einer Lebertransplantation zusammen mit Transplantatsteatose, Entzündungen und einem Wiederauftreten der Fibrose fortbestehen – teilweise deutlich und auch bei Patienten, die vorher keine Diarrhö hatten.[38] Bei leichtem ATP8B1-Mangel kommt es zu intermittierenden, wiederkehrenden cholestatischen Episoden mit hartnäckigem Juckreiz, meist ohne erkennbare Leberschäden, auch bekannt als BRIC1.[39] Zwischen den symptomatischen Phasen können die Patienten völlig asymptomatisch sein.

Abbildung 1: Transplantationsfreies Überleben von Patienten mit PFIC1



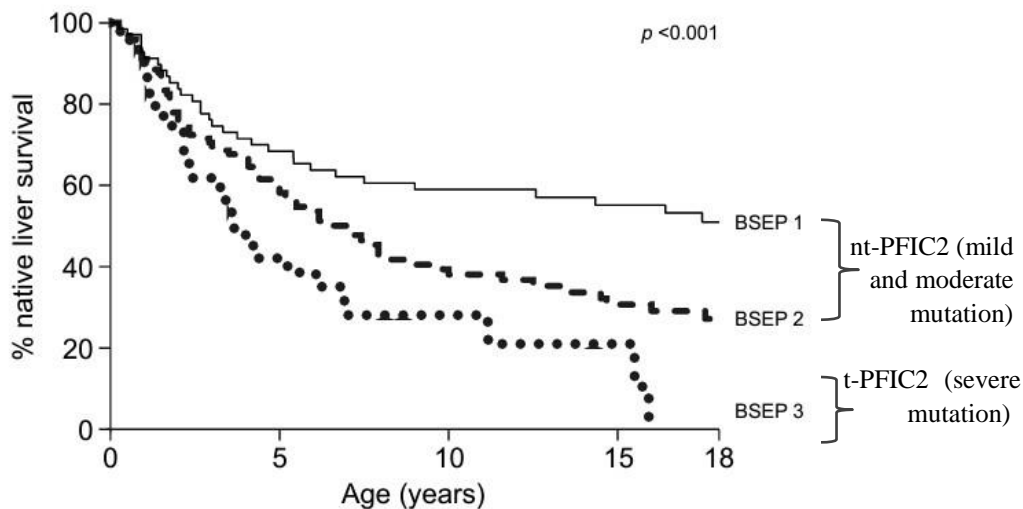
Quelle: dargestellt ist das Überleben aller Patienten aus van Wessel et al. 2021 [38]

Auch nach Transplantation besteht bei PFIC1 ein hohes Risiko für Komplikationen. Es besteht vor allem eine hohe Rate an Transplantatversagen, Allotransplantat-Steatose und refraktärer Diarrhö.[10]

PFIC2

Bei PFIC2 zeigt sich die Mehrheit der homozygoten oder compound heterozygoten Mutationen als schwere Erkrankung im frühen Kindesalter, einschließlich schwerem Pruritus. Bei allen Patienten mit PFIC2 besteht unabhängig vom Mutationsstatus das Risiko, dass die Lebererkrankung fortschreitet und innerhalb der ersten zwei Lebensjahre eine Zirrhose auftritt, die schließlich eine Lebertransplantation erforderlich machen kann.[7] Nur ~45 % der Patienten mit PFIC2 überleben mit ihrer nativen Leber bis zum 10. Lebensjahr. Und nur etwa 32 % bis zum 18. Lebensjahr (Abbildung 2; [24]). Darüber hinaus wurde bei 15 % der PFIC2-Patienten ein HCC und/oder Cholangiokarzinom beschrieben. Mutationen in ABCB11 können auch zu einem Phänotyp der episodischen Cholestase (BRIC2) führen, der durch intermittierende, wiederkehrende cholestatische Episoden mit hartnäckigem Juckreiz gekennzeichnet ist.[39]

Abbildung 2: Transplantationsfreies Überleben von Patienten mit PFIC2 nach Genotyp-Schwere



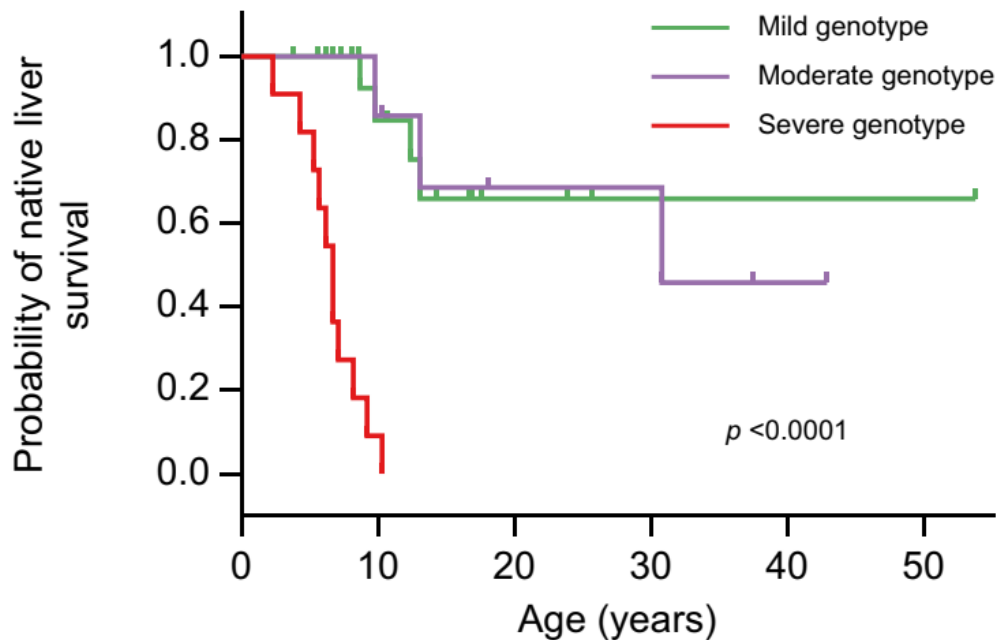
Abkürzungen: BSEP=bile sale export pump; PFIC=progressive familial intrahepatic cholestasis. Nontruncating mild mutation=BSEP1; Nontruncating moderate mutation=BSEP2; truncating severe mutation=BSEP3.

Quelle: van Wessel et al. 2020.[24]

PFIC3

Patienten mit PFIC3 weisen ein breites Spektrum an Erscheinungsformen auf, das von vorübergehender neonataler Cholestase, episodischer Cholestase, Gallensteinen, Zirrhose und Lebererkrankungen im Endstadium reicht.[2, 10] Die Patienten mit PFIC3 haben eine erhöhte GGT und alkalische Phosphatase. Die Gallensalze und Cholesterinwerte können normal sein, während die biliären Phospholipide deutlich reduziert sind. Das Alter, in dem PFIC3 auftritt, kann sehr unterschiedlich sein und reicht von der Neugeborenenperiode bis zum Erwachsenenalter. PFIC3 tritt im Vergleich zu PFIC1 und PFIC2 häufig später auf. Die früh einsetzende Erkrankung kann allgemein mit Gelbsucht, Juckreiz, Varizenblutungen (portale Hypertension), Kleinwuchs und verminderter Knochendichte einhergehen. Die abnormale kanalikuläre Expression von MDR3 in Verbindung mit niedrigen Spiegeln von biliären Phospholipiden ist ein deutlicher Hinweis auf einen MDR3-Mangel. Zu den histopathologischen Befunden, die mit PFIC3 assoziiert sind, gehören in erster Linie portale Entzündungsinfiltrate mit einer ausgeprägten periportalen duktilären Reaktion. In der Regel kommt es zu einer biliären Zirrhose, einer lobulären Zerstörung („lobular disarray“) und einer hepatokanalikulären Cholestase.[10] Die Erkrankung kann über Leberzirrhose und portale Hypertonie bis hin zum Leberversagen mit der Notwendigkeit einer Lebertransplantation fortschreiten; etwa die Hälfte aller Patienten benötigt im Mittel im Alter von 7,5 Jahren eine Lebertransplantation.[2, 4, 40] Dabei spielt die Ausprägung des Genotyps eine bedeutende Rolle, wie in der folgenden Abbildung dargestellt.

Abbildung 3: Transplantationsfreies Überleben von Patienten mit PFIC3 nach Genotyp-Schwere



N° at risk						
Mild genotype	20	12	4	2	1	1
Moderate genotype	7	6	4	3	1	0
Severe genotype	11	1	0			

Quelle: Gonzales et al. 2023.[41]

PFIC4 bis 6

Patienten mit PFIC4, PFIC5 und PFIC6 weisen eine schwere Cholestase und niedrige GGT-Werte auf.[21, 27] Bei PFIC5 besteht eine Vitamin-K-unabhängige Koagulopathie. Für Säuglinge mit TJP2-Mangel (PFIC4) wurde bei der Vorstellung ein HCC beschrieben, und von Patienten mit NR1H4-Mangel (PFIC5) wird berichtet, dass sie, obwohl sie extrem selten sind, schnell ein Endstadium der Lebererkrankung erreichen.[23, 42, 43] Patienten mit MYO5B-Mangel (PFIC6) haben häufig eine Mikrovillus-Einschlusskrankheit, die zu Durchfall und Malabsorption führt und die Entscheidung für eine Transplantation erschwert.[23]

Lebensqualität (für Patienten und betreuende Personen)

Kinder mit PFIC zeigen in den ersten drei Lebensmonaten häufig Gelbsucht und quälenden Pruritus.[2, 8, 44, 45] Pruritus tritt Berichten zufolge bei 11 % bis 100 % der Patienten bei der Vorstellung und bei 76 % bis 100 % der Patienten bei der Nachuntersuchung auf [7] und ist bei 76 % bis 80 % der Patienten schwerwiegend.[46, 47] Pruritus wird als das quälendste Symptom im Zusammenhang mit PFIC angegeben und kann stark beeinträchtigend sein: Pruritus führt häufig zu Schlafstörungen, Müdigkeit, Reizbarkeit, kutaner Selbstverstümmelung, schlechter Aufmerksamkeit und schlechter Schulleistung sowie einer Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der Pruritus kann so quälend sein, dass er oft eine chirurgische Therapie erfordert und ist häufig mit ein Grund für Lebertransplantation.[3, 10, 11] Man geht davon aus, dass die Ursache des Juckreizes größtenteils auf das Vorhandensein von erhöhtem sBA zurückzuführen ist.[12] Pruritus scheint bei Patienten mit niedrigen GGT-Werten mit einem höheren sBA-Wert zu korrelieren.[8] Es wurde postuliert, dass neben dem gesamten sBA-Pool auch Pruritogene wie zirkulierendes LPA, ein neuronaler Aktivator, und der Spiegel von Autotaxin, einem Enzym, das für die Bildung von LPA verantwortlich ist, sowie die Zusammensetzung des Gallenpools mit Pruritus in Verbindung stehen.[48, 49] Veröffentlichte Daten zeigen, dass eine Linderung des cholestatischen Pruritus nach chirurgischen Eingriffen zur Senkung der Gallenlast (d. h. SBD), wie PEBD und Ileal-Exklusion, erreicht wird.[50, 51] In einer systematischen Übersichtsarbeit und Meta-Analyse, in der Studien vor und nach PEBD an Kindern mit cholestatischem Juckreiz ausgewertet wurden, zeigte sich, dass sich der Juckreiz bei Kindern mit reduzierten sBAs nach PEBD eher verbessert hatte.[11] Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass die Ableitung von Galle über eine nasobiliäre Drainage zu einem Abfall der sBA führen kann und damit zu einer Linderung eines cholestatischen Pruritus. [49, 52] Diese Daten deuten darauf hin, dass es einen eindeutigen und wichtigen Zusammenhang zwischen erhöhten Gallensäuren und Pruritus gibt. Ein therapieresistenter Pruritus kann ein Grund für eine Lebertransplantation sein.[10],[11]

In jüngerer Zeit hat sich die pharmakologische Reduzierung der Gesamt-sBA durch Hemmung des ilealen Gallensäuretransporters als wirksame Behandlung des cholestatischen Pruritus erwiesen.[53-55]

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

In der Literatur sind keine relevanten geschlechtsspezifischen Unterschiede beschrieben.[7, 13]

Beide Geschlechter scheinen gleichermaßen betroffen zu sein.[13] Wesentliche regionale Unterschiede im weltweiten Auftreten oder Verlauf sind nicht bekannt.[7, 13]

Hinsichtlich des Alters ist zu berücksichtigen, dass es sich bei PFIC um eine angeborene Erkrankung handelt und diese entsprechend typischerweise früh im Kindesalter, d. h. oft <1 Jahr, durch Cholestase auffällt.[9, 37] Die Cholestase schreitet im Verlauf oft zu schwerer symptomatischer Erkrankung und/oder Leberversagen fort, was wiederum die Ereignisse Tod

oder Lebertransplantation verursachen kann, siehe Abbildung 1, Abbildung 2 und Abbildung 3.

Zielpopulation

Für die Gesamtheit der mit Maralixibat zu behandelnden Patienten besteht bisher keine zugelassene Therapie: „*at present, no satisfactory method has been authorised in the European Union for the treatment of the entirety of patients covered by the therapeutic indication of Livmarli*“.[56] Therapeutische Ansätze berücksichtigen die Ernährung zur Vermeidung von Mangelzuständen sowie verschiedene nicht spezifisch zugelassene Therapien mit dem Ziel der Beeinflussung der Leberfunktionsstörung und des cholestatischen Pruritus.[55] Aufgrund der Krankheitssymptomatik und des Verlaufs kommt es bei PFIC nicht selten zu einem frühen Tod oder der Notwendigkeit einer Lebertransplantation [2, 7, 57]: PFIC macht 10 bis 15% der Indikationen zur Lebertransplantation bei Kindern aus. Die Indikation für eine Lebertransplantation folgt dabei häufig aus den schweren klinischen Symptomen, besonders cholestatischem Pruritus, selbst wenn noch keine Lebererkrankung im Endstadium vorliegt.

Grundsätzlich kommen auch chirurgische Eingriffe wie chirurgische Gallendiversionen in Betracht: Dabei ist die Evidenzlage für die chirurgische Gallendiversion uneinheitlich.[10, 11, 58, 59] Grundsätzlich kann die Effektivität einer chirurgischen Gallendiversion im Vergleich zu der medikamentösen IBAT Hemmung vergleichbar sein. Einsatz, Stellenwert und Ergebnisse der Chirurgie sind jedoch uneinheitlich.[60]

Da nach einer Lebertransplantation – nicht nur hinsichtlich der Symptome von PFIC – der hepatologische Defekt geheilt und eine deutlich andere klinische Situation besteht, unter anderem weil beispielsweise auch eine indizierte, lebenslange immunsuppressive Therapie zum Erhalt des Organs notwendig ist, wird davon ausgegangen, dass Maralixibat nach Lebertransplantation nicht mehr eingesetzt wird. In den klinischen zulassungsbegründenden Studien waren Patienten mit Lebertransplantat explizit ausgeschlossen (siehe Modul 4B). Ein Einsatz von Maralixibat ist daher bei Patienten (ab 3 Monaten) mit PFIC zu erwarten.

Zusammenfassend ist die Zielpopulation von Maralixibat gemäß Fachinformation die Behandlung „der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patienten ab dem Alter von 3 Monaten.“[1]

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Wie in Abschnitt 3.2.1 dargestellt, ist PFIC eine schwerwiegende, invalidisierende und die Lebensqualität mindernde, erblich bedingte Erkrankung mit erhöhter Mortalität. Alle PFIC-Typen weisen dabei Manifestationen der Cholestase auf, einschließlich erhöhter sBA, individuell erhöhter Serumbilirubinwerte, klinisch schwerem Juckreiz mit verheerenden Folgen für die Lebensqualität der Patienten, Gedeihstörungen aufgrund von Ernährungsmängeln und fortschreitender Lebererkrankung.[2, 3, 7, 29] Therapeutische Ansätze berücksichtigen die Ernährung zur Vermeidung von Mangelzuständen sowie verschiedene nicht spezifisch zugelassene Therapien mit dem Ziel der Beeinflussung der Leberfunktionsstörung und des cholestaten Pruritus.[55] Für die Gesamtheit der mit Maralixibat zu behandelnden Patienten besteht bisher keine zugelassene Therapie: „*at present, no satisfactory method has been authorised in the European Union for the treatment of the entirety of patients covered by the therapeutic indication of Livmarli*“.[56]

Medikamentöse Optionen zur Behandlung des cholestaten Pruritus

Lange Zeit waren nur Substanzen in nicht-zugelassenem Anwendungsgebiet verfügbar wie Ursodesoxycholsäure (UDCA) oder Rifampicin. Das NICE stellte 2022 in der Bewertung von Odevixibat fest, dass keine zugelassenen Therapien außer Odevixibat existieren.[22] Die Daten für off-label medikamentöse Therapien sind schwach und chirurgische Verfahren haben nur einen begrenzten Stellenwert.[22] Die aktuelle EASL-Leitlinie 2024 empfiehlt bei FIC1 explizit als Routine-Behandlung keine chirurgische Intervention, während bei BSEP/ABCB11 (PFIC 2) diese grundsätzlich möglich ist, auch wenn die Daten beschränkt sind.[55]

Aufgrund der Fettmalabsorption und des Mangels an fettlöslichen Vitaminen werden mittelkettige Triglyceride und fettlösliche Vitamine als Nahrungsergänzung gegeben. Außerdem wird den Patienten hochkalorische Nahrung zugeführt.[3, 5]

Derzeit besteht als zugelassene medikamentöse Option lediglich Odevixibat (Bylvay®) [61], das 2021 zugelassen wurde und als Orphan Drug mit einem Zusatznutzen durch den G-BA bewertet wurde.[62] Maralixibat zeigt relevante Unterschiede in der Fachinformation zu Odevixibat. Insgesamt besteht ein signifikanter klinischer Nutzen für Maralixibat im Vergleich zu bestehenden Therapien, wie die EMA feststellt: „*at present, no satisfactory method has been*

authorised in the European Union for the treatment of the entirety of patients covered by the therapeutic indication of Livmarli“.[56]

Nicht-medikamentöse Optionen (Chirurgische Optionen)

An nicht-medikamentösen Optionen kommen grundsätzlich chirurgische Eingriffe wie chirurgische Gallendiversionen sowie Lebertransplantationen in Betracht (siehe [63]). Dabei ist die Evidenzlage für die chirurgische Gallendiversion uneinheitlich.[10, 11, 58, 59]

Die Lebertransplantation wird aufgrund der beschränkten Verfügbarkeit von Organen [64] und ihres Risikoprofils mit notwendiger immunsuppressiver Nachbehandlung und Mortalitätsrisiken [57],[65] nur bei terminaler Lebererkrankung oder bei unstillbarem chronischem cholestatischem Pruritus eingesetzt. Die EASL-Leitlinie positioniert einen Einsatz als letzte Maßnahme bei PFIC, als „end stage liver disease“.[55]

Obwohl eine Lebertransplantation in der Regel geeignet ist, um die zugrunde liegende Lebererkrankung und den Juckreiz zu behandeln, ist das Wiederauftreten der Krankheit und der Symptome nach der Transplantation bei Patienten mit PFIC2 und mit trunkierender Mutation selten, aber auch nicht ungewöhnlich.[13, 55] Folglich ist eine Lebertransplantation möglicherweise nicht für alle Patienten eine angemessene Behandlungsoption. Einige Patienten können Antikörper gegen das BSEP-Protein in der Spenderleber entwickeln, die ein Wiederauftreten des ursprünglichen Krankheitsprozesses oder ein Transplantatversagen verursachen können. Darüber hinaus besteht bei Patienten mit PFIC1 das Risiko, dass trotz Transplantation weitere erhebliche Leber- und extrahepatische Erkrankungen auftreten. In einem systematischen Review erhielten rund 10% der PFIC2-Patienten eine Re-Transplantation.[66]

Insgesamt besteht ein erheblicher ungedeckter medizinischer Bedarf für neue medikamentöse Therapien, um den Verlauf und die lebensqualitätsbeeinträchtigende Symptomatik von PFIC und insbesondere den im Vordergrund stehenden cholestatischen Pruritus zu verbessern: Die nicht spezifisch zugelassenen Therapien sind oft nicht ausreichend wirksam und setzen nicht klar definiert an den Ursachen des cholestatischen Pruritus bei PFIC an. Für chirurgische Optionen wie die Gallendiversion ist die Datenlage uneinheitlich. Letztlich ist die Lebertransplantation eine sorgfältig abzuwägende, stark eingreifende Therapieoption, der zudem eine langfristige medikamentöse Therapie (mit Immunsuppression) nachgelagert ist und die mit Komplikationen behaftet ist [66],[65] und Kontraindikationen zu berücksichtigen sind.[67] Zudem steht die Lebertransplantation schon vor dem Hintergrund limitierter Verfügbarkeit geeigneter Spenderorgane nur begrenzt zur Verfügung.[64]

Therapeutische Option Maralixibat

Maralixibat wird zur Behandlung „der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patienten ab dem Alter von 3 Monaten“ angewendet.[1]

Maralixibat ist ein oral verabreichtes Medikament und erreicht seinen Effekt durch eine starke pharmakologische Hemmung des apikalen natriumabhängigen Gallensäuretransporters (ASBT/IBAT). IBAT ist ein auf der luminalen Oberfläche der ilealen Enterozyten liegender transmembraner Proteintransporter und vermittelt die Aufnahme der konjugierten Gallensäure über die Bürstengrenzmembran des Enterozyten. Wie in zellbasierten Assays nachgewiesen werden konnte, ist Maralixibat ein potenter, reversibler, hoch selektiver IBAT-Inhibitor (IC₅₀=0,3 nM).[36]

Maralixibat wird wegen seines großen Molekulargewichts (710 Da) und der Anwesenheit eines positiv geladenen quartären Stickstoffatoms nur minimal absorbiert, wodurch die lokale Exposition des Moleküls auf sein Ziel maximiert und die unerwünschte systemische Exposition minimiert wird. Die Maralixibat-vermittelte Blockierung der intestinalen Wiederaufnahme der Gallensäure durch IBAT unterbricht den enterohepatischen Kreislauf, wodurch die fäkale Gallensäuren-Exkretion gesteigert und die Serum-Gallensäure-Spiegel gesenkt werden. Dadurch werden die klinischen Auswirkungen der Cholestase verbessert [36], siehe auch Modul 4B.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch das zu bewertende Arzneimittel

Der ungedeckte medizinische Bedarf bei Patienten mit PFIC liegt primär darin, die Cholestase und den bestimmenden cholestatischen Pruritus zu reduzieren und somit die stark beeinträchtigte Lebensqualität zu verbessern.[7, 13] Weiterhin gilt es, das Überleben ohne Lebertransplantation zu verbessern (siehe Mortalität in Abschnitt 3.2.1). Ein weiteres Therapieziel ist die Minderung der – durch die cholestatische Leberdysfunktion mitbedingten – Gedeihstörung. Vor allem die auffällige Störung des Längenwachstums kann die Lebensqualität einschränken.[7, 13]

Diese Therapieziele werden mit nicht zugelassenen medikamentösen Therapieoptionen selten erreicht. Chirurgische Verfahren liefern uneinheitliche Ergebnisse [10, 11, 58-60], die Lebertransplantation als Behandlung für „end-stage“ Erkrankung [55] besitzt eine Vielzahl von Limitationen, wie weiter oben kurz dargestellt. Derzeit besteht als zugelassene medikamentöse Option lediglich Odevixibat (Bylvay®) [61], das 2021 zugelassen wurde und als Orphan Drug mit einem Zusatznutzen durch den G-BA bewertet wurde.[62] Maralixibat zeigt relevante Unterschiede in der Fachinformation zu Odevixibat. Insgesamt besteht ein signifikanter klinischer Nutzen für Maralixibat im Vergleich zu bestehenden Therapien, wie die EMA feststellt: „*at present, no satisfactory method has been authorised in the European Union for the treatment of the entirety of patients covered by the therapeutic indication of Livmarli*“.[56]

Der therapeutische Bedarf bei PFIC wird durch die spezifisch zugelassene Therapieoption Maralixibat gedeckt: Es wirkt spezifisch auf die krankheitsbedingte Akkumulation toxischer Gallensäuren durch fäkale Gallensäuren-Exkretion und Senkung der Serum-Gallensäure-Spiegel. Dadurch werden die klinischen Auswirkungen der Cholestase verbessert [68], siehe auch Modul 4B: Dies betrifft vor allem den morbiditätsbestimmenden cholestatischen Pruritus und die dadurch beeinträchtigte Lebensqualität.[7, 13] Insgesamt können mit Maralixibat das transplantatfreie Überleben und die Lebensqualität der Patienten – weit überwiegend Kinder – verbessert werden, und positive Effekte auf relevante Laborparameter wie Gallensäuren und Bilirubin, sowie auf direkt patientenrelevante Endpunkte wie Pruritus erreicht werden (siehe Modul 4B).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die Datenlage zur Punkt- sowie zur Lebensprävalenz und zur Inzidenz von PFIC ist für Deutschland wie auch weltweit beschränkt. Es existiert im derzeit gültigen Katalog ICD-10 der WHO kein spezifischer Verschlüsselungscode, was entsprechend Analysen erschwert. Der ICD-10 Code Q44.7 „Sonstige angeborene Fehlbildungen der Leber“ umfasst eine Vielzahl von angeborenen Leberveränderungen, der von Orphanet für PFIC angegebene Code K76.8 „Sonstige näher bezeichnete Krankheiten der Leber“ ist ebenfalls nicht spezifisch. Dies gilt auch für den möglichen Code K74.5 „Biliäre Zirrhose, nicht näher bezeichnet“.[69] Spezifischere Codes wie beispielsweise der Alpha-ID oder ICD-11 sind bisher noch nicht ausreichend im Einsatz, um Analysen verfügbar zu haben.

Um die Patientenzahl von im Anwendungsgebiet von Maralixibat zur Behandlung „der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patienten ab dem Alter von 3 Monaten“ [1] möglichst repräsentativ und verlässlich für Deutschland zu bestimmen, werden nachfolgend verschiedene Datenquellen dargestellt. Grundsätzlich handelt es sich bei PFIC um eine chronische Erkrankung mit Erstauftreten im frühen Kindesalter. Entsprechend hat die (Lebenszeit-)Prävalenz für die Zielpopulation eine besondere Relevanz. Die Inzidenz wird diesbezüglich nur ergänzend dargestellt. Da bereits ein Beschluss des G-BA im Bereich PFIC vorliegt [62], wird auch dieser berücksichtigt. Insgesamt werden so zwei Ansätze für die Ableitung der Patientenzahl herangezogen: 1) bestehender Beschluss im Bereich PFIC2 und 2) Ableitung der Patientenzahl aus Literaturdaten. Ergänzend erfolgt ein Abgleich mit veröffentlichten Daten zur Lebertransplantation.

Die Patientenzahl in Deutschland wird basierend auf zwei publizierten systematischen Reviews [7, 13] sowie weiterer in Handsuche identifizierter Veröffentlichungen zur Epidemiologie, ausgehend von (genetischer) Häufigkeit bei Geburt abgeleitet. Dieser Ansatz wurde gewählt, um das Auftreten der Erkrankung in der Bevölkerung möglichst umfassend zu erfassen, zumal dieses Vorgehen mit dem der bestehenden G-BA Bewertung übereinstimmt [62]. Eine geschätzte (Geburts-)Inzidenz für PFIC zwischen 1:50.000 und 1:100.000 wurde abgeleitet.[2, 7, 29, 56, 70] Geeignete Schätzungen spezifisch zur Prävalenz konnten nicht in der Literatur identifiziert werden.

Ergänzend werden in Abschnitt 3.2.4 im Sinne einer Validierung Versorgungsdaten zu Lebertransplantationen in Deutschland betrachtet: Hierzu erfolgte eine Analyse von deutschen Versorgungsdaten zur Lebertransplantation, um hieraus soweit möglich Schlussfolgerungen für Deutschland abzuleiten. Im Rahmen der bestehenden Limitationen bei der Datenlage aufgrund der Seltenheit von PFIC ergänzt diese Analyse die Literaturdaten zur Epidemiologie.

Anhand des Literaturansatzes wurde die obere und untere Grenze für die Zielpopulation PFIC ermittelt. Die genaue Methodik der jeweiligen Ansätze, eine Beurteilung der jeweiligen Ansätze hinsichtlich Über- oder Unterschätzung der tatsächlichen Zahlen sowie ihre Ergebnisse zur Ermittlung der Gesamt-Patientenpopulation werden weiter unten in Abschnitt 3.2.4 im Detail dargestellt. Die sich ergebenden epidemiologischen Rahmencahlen sind hier tabellarisch im Überblick basierend auf dem Literaturansatz (Ansatz 1 in Abschnitt 3.2.4) für Deutschland dargestellt:

Tabelle 3-2: Prävalenz und Inzidenz im Überblick

	Prävalenz	Inzidenz
PFIC	56 – 123 Patienten (Herleitung in Abschnitt 3.2.4)	7 - 14 Patienten/Jahr, Geburts-Inzidenz 1:100.000 bis 1:50.000
Alter / Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> • PFIC1: Transplantationsfreies Überleben ~44 % bis zum 18. Lebensjahr [38] • PFIC2: Transplantationsfreies Überleben ~32 % bis zum 18. Lebensjahr [24] • PFIC3: ~50 % mit im Mittel 7,5 Jahren transplantiert [2, 4, 40] 	
Geschlecht	Gleichermaßen betroffen (in der Literatur 38 % - 77 % männlich [13])	
Angegeben sind jeweils die <u>bevölkerungsbasierten</u> Schätzer für Deutschland, basierend auf Tabelle 3-5 und Tabelle 3-8.		

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die Diagnose PFIC wird weit überwiegend im frühen Kindesalter erstmals gestellt. Es sind eine Vielzahl von Gendefekten bekannt, die die klinische PFIC-Symptomatik verursachen (siehe Abschnitt 3.2.1). Es sind keine spezifischen Ursachen bekannt, weshalb eine Zu- oder Abnahme der Inzidenz in Europa erfolgen sollte. Entsprechend spielen für die Prävalenz die

Bevölkerungsentwicklung sowie die Mortalität der Patienten eine bedeutende Rolle. Darüber hinaus ist der Umstand einer zunehmenden „Awareness“ für die Diagnose zu berücksichtigen. Dies beeinflusst jedoch nicht die genetisch determinierte Erkrankungshäufigkeit, sondern reduziert gegebenenfalls die „Dunkelziffer“ beziehungsweise führt zu einer rascheren Diagnose. Insgesamt lässt vor allem die erhöhte Awareness für die Diagnose eine leichte Zunahme der Diagnosestellungen vermuten, nicht jedoch der Erkrankung selbst. Da diese und weitere unbekanntere Einflussfaktoren nicht verlässlich quantifiziert werden können, wird im Folgenden auf die Bevölkerungsentwicklung fokussiert.

Bevölkerungsentwicklung und Mortalität

Derzeit geht das Statistische Bundesamt von folgender demographischer Entwicklung für die nächsten Jahre aus (Variante: „Kontinuität bei schwächerer Zuwanderung“):

Tabelle 3-3: Erwartete Entwicklung der Einwohnerzahl und des Anteils Einwohner mit Alter <18 Jahre in Deutschland bis 2028

Jahr	Einwohnerzahl <18 Jahre in Millionen (Anteil %)	Einwohnerzahl insgesamt in Millionen
2014	13,1 (16 %)	81,2
2015	13,3 (16 %)	82,2
2016	13,5 (16 %)	82,5
2017	13,5 (16 %)	82,8
2018	13,6 (16 %)	83,0
2019	13,7 (16 %)	83,2
2020	13,7 (17 %)	83,2
2021	13,9 (17 %)	83,2
2022	14,2 (17 %)	84,0
2023	14,3 (17 %)	84,0
2024	14,3 (17 %)	84,0
2025	14,3 (17 %)	84,0
2026	14,4 (17 %)	84,0
2027	14,4 (17%)	83,9
2028	14,4 (17%)	83,8

Quelle: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/> (Annahmen G2, L2, W1; Daten und Link überprüft 24.06.2024)

Aus der Demographie ist somit insgesamt kaum eine Änderung zu erwarten: weder aus der Einwohnerzahl insgesamt noch aus der Verteilung Kinder versus Erwachsene. Inwieweit insbesondere ein Szenario mit hohem Wanderungssaldo („W3“) auftritt und auch die Fallzahl

beeinflusst, ist heute nicht ausreichend sicher einzuschätzen, weshalb von keiner relevanten Beeinflussung durch die demographische Entwicklung für die nächsten Jahre ausgegangen wird.

Eine verlässliche Aussage zur Entwicklung der Mortalität von Patienten mit PFIC lässt sich aus dem Verlauf der letzten Jahre nicht treffen. In der Literatur finden sich Ergebnisse zum transplantationsfreien Überleben:

- Bei PFIC1 waren bis zum Alter von 18 Jahren 44 % der Patienten mit ihrer nativen Leber am Leben (Abbildung 1; [38]).
- Nur ~45 % der Patienten mit PFIC2 überleben mit ihrer nativen Leber bis zum 10. Lebensjahr. Und nur und ~32 % bis zum 18. Lebensjahr (Abbildung 2; [24]).
- PFIC3: etwa die Hälfte aller Patienten benötigt im Mittel im Alter von 7,5 Jahren eine Lebertransplantation.[2, 4]

Positive Effekte auf Morbidität und Mortalität durch eine frühzeitigere und effektivere Therapie von PFIC, zukünftig auch durch Maralixibat, sind wahrscheinlich, aber in der Versorgung noch nicht quantifizierbar.

Entwicklung der stationären Diagnosen im Zeitverlauf als Anhaltspunkt

Es ist kein spezifischer Code im ICD-10-System für PFIC verfügbar. Die ICD-10-Codes „Q44“ bezeichnen angeborene Fehlbildungen der Gallenblase/Gallengänge/Leber und beinhalten neben PFIC auch weitere Veränderungen wie beispielsweise andere cholestatische Erkrankungen. Allerdings ist die stationäre Diagnosequalität seit vielen Jahren hoch qualitätsgesichert, so dass diese Darstellung grundsätzlich eine höhere Aussagekraft als beispielsweise ambulante Daten besitzt. Verzerrungen ergeben sich unter anderem aus geänderter Inanspruchnahme / geändertem Behandlungsverhalten ambulant versus stationär sowie der nicht bestehenden Spezifität der Verschlüsselung für PFIC, so dass nur begrenzt Rückschlüsse möglich sind. ORPHAcodes und Alpha-ID-SE werden in Deutschland zwar bereits angewendet, sind für Analysen jedoch derzeit noch nicht öffentlich verfügbar.

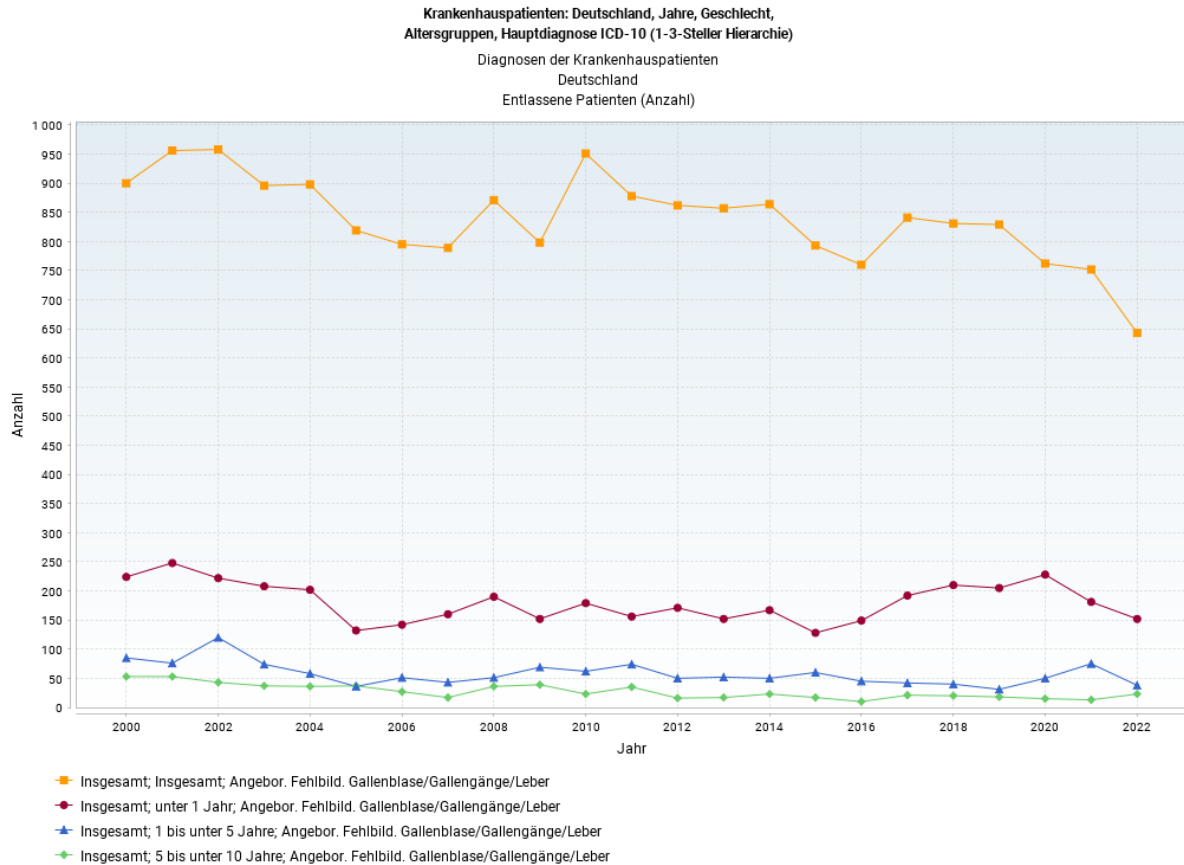


Abbildung 4: Alle stationären Fälle in Deutschland mit Hauptdiagnose Q44 angeborene Fehlbildungen der Gallenblase/Gallengänge/Leber

Quelle: Genesis Online-Datenbank für die dargestellten Jahre, veröffentlicht durch das Statistische Bundesamt (<https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=23131-0002&bypass=true&levelindex=0&levelid=1719243599035>; Link überprüft 24.06.2024)

Es zeigt sich über die Jahre eine weitgehend stabile stationäre Diagnosezahl für die ICD-10 Codes „Q44“. Dies gilt auch für die in der Abbildung dargestellten Altersgruppen unter 1 Jahr, 1 bis <5 Jahre, 5 bis <10 Jahre.

Erwartete Entwicklung der Epidemiologie (Inzidenz, Prävalenz)

Insgesamt und auf der Grundlage der erwarteten weiteren Bevölkerungsentwicklung (Tabelle 3-3) sowie der in Abbildung 4 dargestellten Überblicksdaten zu Diagnosezahlen ist nicht von einer relevanten Änderung der Patientenzahlen mit PFIC auszugehen, eventuell von einer leichten Zunahme. Wesentliche Änderungen sind, wenn dann vor allem basierend auf deutlichen Bevölkerungsbewegungen zu erwarten. Für eine detaillierte Schätzung für die nächsten Jahre liegen jedoch keine ausreichenden Daten vor, weshalb hierzu keine Darstellung erfolgt.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Behandlung von progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase (PFIC) ab dem Alter von 3 Monaten	56 - 123 Patienten	49 - 107 Patienten

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Angaben in Tabelle 3-4 beruhen auf folgenden Grundlagen:

Wie in Abschnitt 3.2.3 bereits überblicksweise dargestellt, wurden zur besseren Abschätzung der Zielpopulation in Deutschland neben der Darstellung des bestehenden G-BA Beschlusses im Bereich PFIC2 ein epidemiologischer Ansatz basierend auf systematischen Literatursuchen verfolgt. Ergänzend wird ein Ansatz – validierend – basierend auf den deutschen

Versorgungsdaten zu Lebertransplantationen dargestellt. Die Methodik und Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt:

Bestehender Beschluss des G-BA im Bereich PFIC2

Der geltende Beschluss des G-BA zum IBAT-Inhibitor Odevixibat im Anwendungsgebiet PFIC [62] gibt 40 bis 110 Patienten in der GKV als Zielpopulation an. Die Ermittlung im Dossier, die vom IQWiG bewertet wurde, geht von einer Inzidenz von 8 bis 16 Patienten jährlich aus.[71] Auch Schritt 2, in dem die Population auf 88,87 % reduziert wird, weil „PFIC2-Patienten mit vollständigem Fehlen von BSEP bzw. bei Expression von ausschließlich funktionsunfähigem BSEP (auch bezeichnet als BSEP3-Subtyp der PFIC2) nicht auf die Behandlung mit Odevixibat ansprechen“, findet sich für Maralixibat analog in der Fachinformation 4.4: *„Aus diesem Grund ist bei Patienten mit PFIC2, bei denen das Protein Gallensalzexportpumpe (BSEP) vollständig fehlt oder nicht funktioniert (d. h. bei Patienten mit dem BSEP3-Subtyp von PFIC2), kein Ansprechen auf Maralixibat zu erwarten.“*[1] In seiner Bewertung kritisiert das IQWiG, dass die in Schritten 3 und 8 der Ableitung verwendeten pauschalen Unsicherheiten (+/- 10 %) nicht plausibel seien.[71] Weiterhin wird der dort verwendete Schritt 4, eine „pauschale“ durchschnittliche Lebenserwartung von 30 Jahren, kritisch angemerkt.[71] Schließlich wird vom IQWiG angemerkt, dass die Prozentsätze zum Ausschluss von Populationen nach Lebertransplantation und Gallengangsdiversion nicht vollständig nachvollziehbar seien.[71]

Trotz dieser Kritikpunkte erscheint die resultierende **PFIC Patientenzahl von 40-110 GKV-Patienten** des G-BA Beschlusses zu Odevixibat [62] grundsätzlich als eine plausible Größenordnung auch für Maralixibat.

Dass Maralixibat bereits für Patienten ab 3 Monaten zugelassen ist [1], Odevixibat ab 6 Monaten [61], spielt hierbei keine Rolle: Das Alter ist in der Ableitung der Anzahl von Patienten nicht enthalten.

Ansatz basierend auf Literatursuche zu Veröffentlichungen zur Epidemiologie, ausgehend von der Häufigkeit bei Geburt

Dieser Ansatz wurde gewählt, um das Auftreten der Erkrankung in der Bevölkerung möglichst umfassend zu erfassen. Für die Ableitung wurde dabei versucht, die obengenannten Anmerkungen des IQWiG geeignet zu berücksichtigen.[71]

Für die Patientenzahl in Deutschland wurden zunächst zwei publizierte systematische Reviews [7, 13] herangezogen. Identifizierte Veröffentlichungen zur Epidemiologie, ausgehend von (genetischer) Häufigkeit bei Geburt sollten verwendet werden. Dieser Ansatz wurde gewählt, um das Auftreten der Erkrankung in der Bevölkerung möglichst umfassend zu erfassen, zumal dieses Vorgehen mit dem der bestehenden G-BA Bewertung übereinstimmt [62]. Für diesen Ansatz wurde besonderes Gewicht darauf gelegt, ausschließlich epidemiologische Untersuchungen mit Aussagekraft für die deutsche Bevölkerung zugrunde zu legen. In beiden Reviews [7, 13] werden keine geeigneten Prävalenzen berichtet: Die berichteten Inzidenzen sind schwer verwertbar, da beispielsweise noch ohne Genetik erstellt [72] oder nur auf einzelnen Subtyp sich beziehend [73].

Es erfolgte daher eine zusätzliche Literaturrecherche als Handsuche in der Datenbank MEDLINE (PubMed) nach geeigneten Quellen zur Prävalenz und Inzidenz. Hierbei wurden Quellen zur geschätzten Inzidenz von PFIC1 bis PFIC3 in Relation zu den Lebendgeburten identifiziert, die übereinstimmend eine geschätzte Inzidenz von 1 : 100.000 bis 1 : 50.000 Lebendgeburten berichten.[2, 7, 29, 70] Diese Spanne der Inzidenz ist mit der Bewertung der Inzidenz und Prävalenz des europäischen Committees for Orphan Medicinal Products von Odevixibat übereinstimmend.[56]

Die folgende Tabelle 3-5 fasst die geschätzte Inzidenz von PFIC-Patienten in Deutschland pro Jahr zusammen. Die Anzahl der Lebendgeburten für das Jahr 2023 wird vom Statistischen Bundesamt mit rund 693 Tausend angegeben.[74]

Tabelle 3-5: Geschätzte Inzidenz von PFIC-Patienten in Deutschland pro Jahr

Bezeichnung	Untere Spanne	Mittelwert	Obere Spanne
Geschätzte Inzidenz je Lebendgeburten [2, 7, 29, 56, 70]	1 : 100.000	1 : 75.000	1 : 50.000
Lebendgeburten in Deutschland in 2023 [74]	693.000		
Resultierende geschätzte Inzidenz PFIC-Patienten in Deutschland	7	11	14
PFIC: progressive familiäre intrahepatische Cholestase			

Ableitung der Prävalenz

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation der GKV wird über mehrere Schritte ermittelt, die in der nachfolgenden Tabelle 3-6 zusammengefasst werden.

Tabelle 3-6: Übersicht der Schritte zur Ermittlung der Patientenpopulation

Schritt		Anteil	Ergebnis Patientenzahl
1	Geschätzte jährliche Geburtsinzidenz PFIC im Jahr 2023 (siehe Tabelle 3-5)	1:100.000 bis 1:50.000	7 - 14 pro Jahr
2	Ermittlung mittlere Lebenserwartung PFIC ohne Lebertransplantation	[Zwischenschritt]	Nicht zutreffend
3	Geschätzte Prävalenz von PFIC		92 - 198
4	Ohne PFIC2 mit BSEP3-Subtyp	21% von PFIC2	82 - 182
5	Von Schritt 4: diejenigen Patienten mit chirurgischer Gallendiversion	32,24 %	
	Ergebnis aus Schritt 4 abzüglich Ergebnis aus Schritt 5		56 - 123
6	Von Schritt 5 Patienten in der GKV	87,3 %	49 - 107

Schritt 1 Geburtsinzidenz:

Aus Tabelle 3-5 ergibt sich eine Spanne von 7 - 14 Patienten.

Schritt 2 Durchschnittliche Lebenserwartung:

Statt Annahme einer „pauschalen“ durchschnittlichen Lebenserwartung [71] wurde diese basierend auf dem in der Literatur berichteten natürlichen Verlauf geschätzt. Wie in Abschnitt 3.2.1 dargestellt, ist je nach PFIC-Typ das Überleben unterschiedlich. In der NAPPED-Studie wurde eine große Kohorte von 130 Patienten mit PFIC1 [38] und eine Kohorte von 264 Patienten mit PFIC2 [24] -longitudinal nachbeobachtet- publiziert. Die berichteten Kaplan-Meier-Überlebenskurven der PFIC1- und PFIC2-Patienten – siehe Abbildung 1 bzw. Abbildung 2 – wurden mittels Webplotdigitizer Version 4.6 digitalisiert und an die Kurven jeweils mit Exponentialfunktionen für das Überleben angepasst. Für PFIC3 wurde Abbildung 3 für die Kurvenanpassung herangezogen.[41] Die Publikation unterscheidet 3 Genotyp-Schweregrade in Abbildung 3, die einzeln digitalisiert wurden. Die Ergebnisse der Kurvenanpassungen sind im Folgenden dargestellt:

Abbildung 5: Modellierte Überlebensfunktionen für PFIC1 basierend auf NAPPED

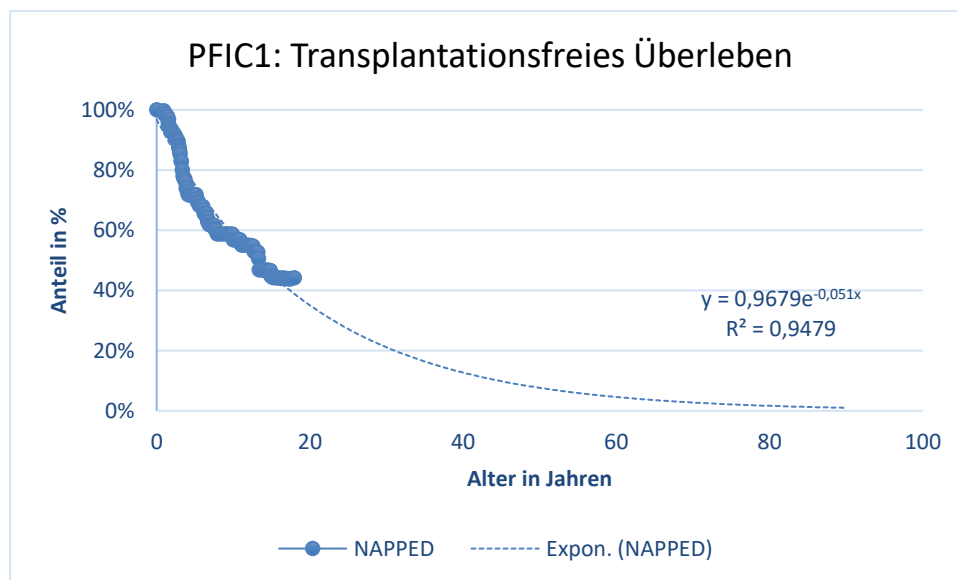


Abbildung 6: Modellierte Überlebensfunktionen für PFIC2 (BSEP1 bis 3) basierend auf NAPPED

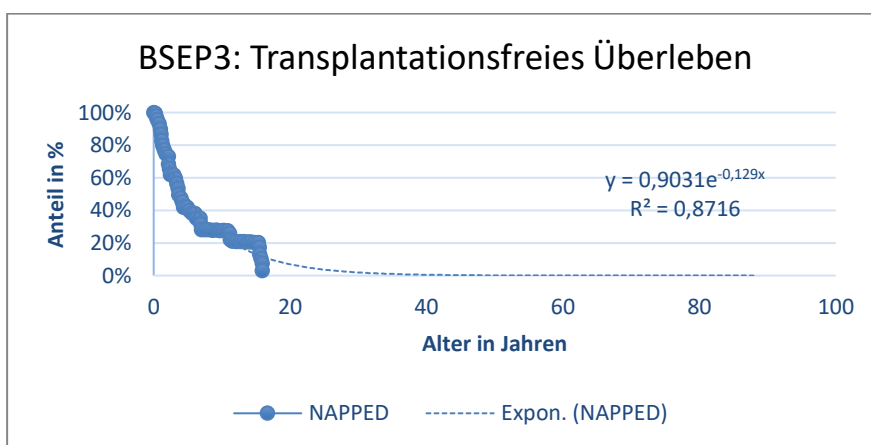
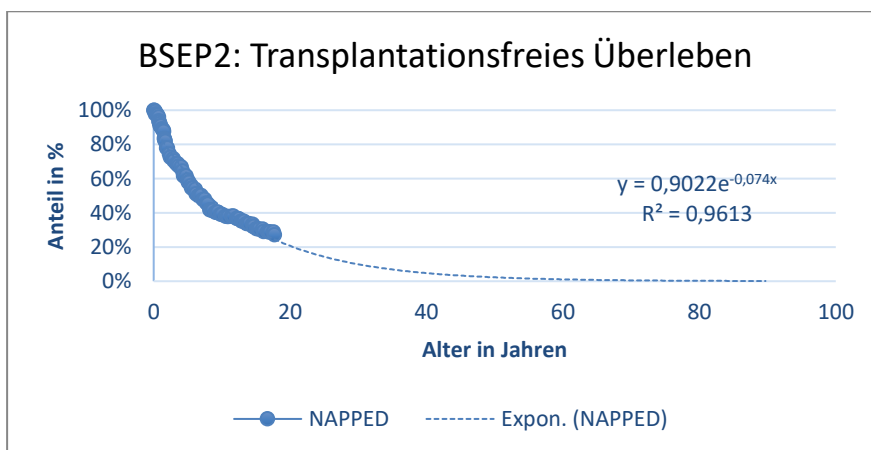
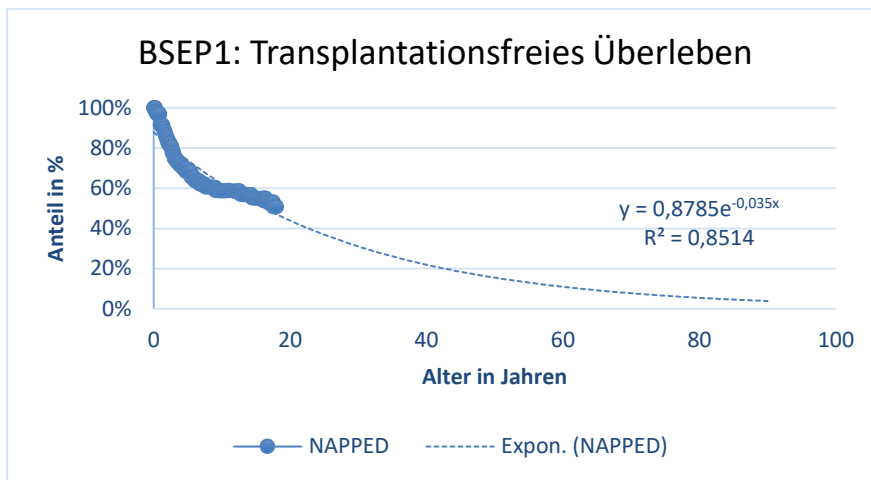
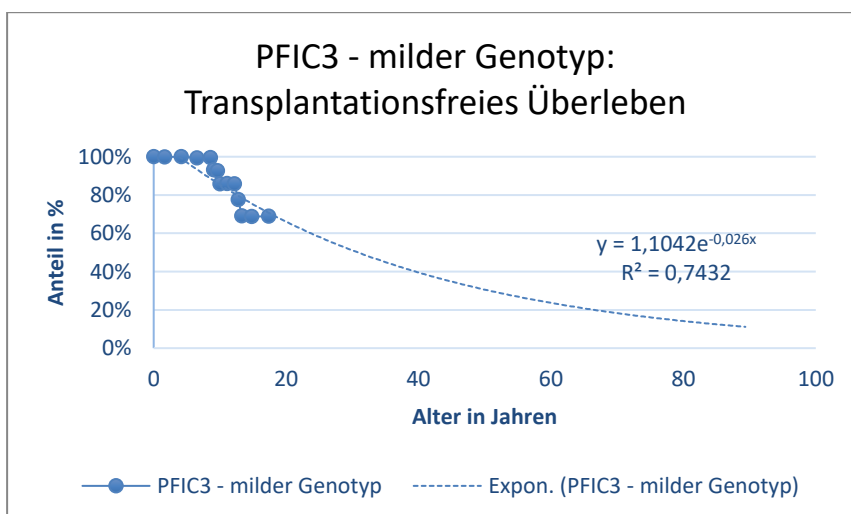
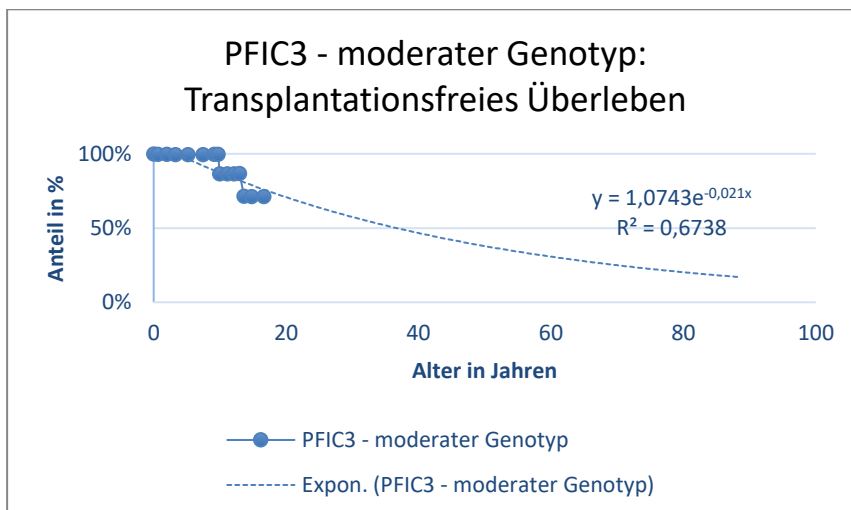
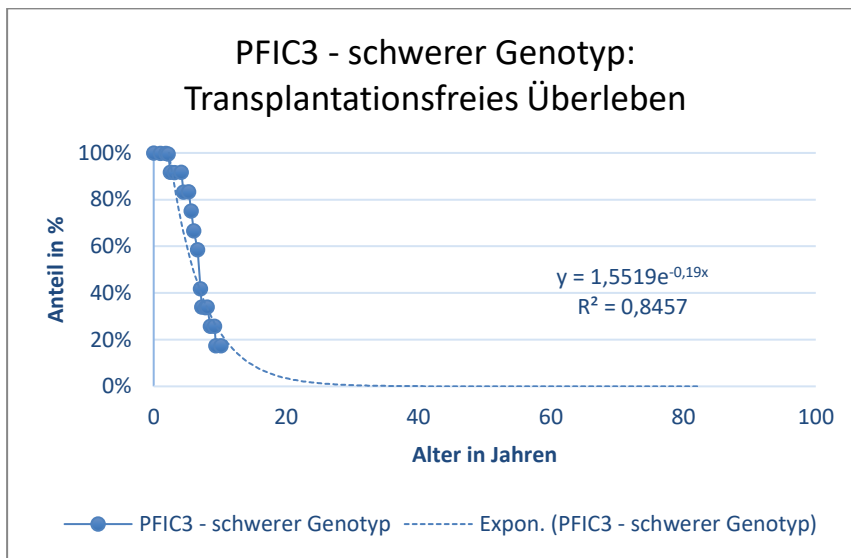


Abbildung 7: Modellierte Überlebensfunktionen für PFIC3 basierend auf [41]



Für die Ermittlung der mittleren Lebenserwartung wurden die Integrale bis zu einer Lebenszeit von maximal 100 Jahren bestimmt. Das halbe Integral bezeichnet die mittlere Überlebenszeit und wurde für die PFIC-Typen wie in Tabelle 3-7 dargestellt bestimmt. Dabei wurden die Werte für Genotypen von PFIC2 und von PFIC3 wie in den jeweiligen Publikationen berichtet gemittelt: 27% BSEP1, 52% BSEP2 und 21% BSEP3 für PFIC2 [24] und 29% schwerer, 18% moderater und 53% milder Genotyp für PFIC3 [41].

Schritt 3 Prävalenz:

Aus den in Schritt 2 abgeleiteten mittleren Überlebenszeiten wurde gewichtet eine mittlere transplantationsfreie Lebenserwartung „PFIC“ abgeleitet: Die Anteile der drei gut charakterisierten PFIC-Typen 1 bis 3 wurden hierzu aus Tabelle 3-1 entnommen (berichtet nach [7]). Die Spannenbildung ergibt sich hieraus wie in der folgenden Tabelle dargestellt:

Tabelle 3-7: Spannenbildung mittlere transplantationsfreie Überlebenszeit PFIC

PFIC-Typ	Spanne Anteil an PFIC [7]	Spanne normalisiert auf 100%		Mittlere Überlebenszeit	Resultierende Lebensjahre im Mittel	
		Min	Max	(ermittelt aus halbem Integral, siehe Text oben)	Spannenwert 1	Spannenwert 2
PFIC1	10 % - 38 %	13 %	24 %	13,47 Jahre	1,80	3,22
PFIC2	38 % - 91 %	51 %	57 %	11,11 Jahre	5,63	6,36
PFIC3	27 % - 30 %	36 %	19 %	18,70 Jahre	6,73	3,53
Alle PFIC-Typen gewichtet				SUMME mittlere Überlebenszeit	14,16	13,11

Hieraus ergibt sich bei 7 bis 14 Patienten jährlich (Schritt 1) eine prävalente Patientenzahl zwischen 92 [aus 13,11*7] und 198 Patienten [aus 14,16*14] insgesamt mit PFIC.

In dieser Zahl sind Mortalität sowie auch Lebertransplantationen berücksichtigt. Beides wurde auf der Basis langjähriger internationaler Beobachtungsdaten in der NAPPED-Studie geschätzt, was die Unsicherheit in diesem Punkt reduziert. Die Lebertransplantation stellt formal kein Ausschlusskriterium für eine Maralixibat-Gabe dar.[1] Jedoch wird durch diese Behandlung eine grundsätzlich andere klinische Situation geschaffen, als bei medikamentös behandelten Patienten. In den klinischen zulassungsbegründenden Studien von Maralixibat waren Patienten mit Lebertransplantat explizit ausgeschlossen (siehe Modul 4B), so dass nicht von einem Einsatz nach Transplantation ausgegangen wird.

Anwendung ab 3 Monaten:

Angesichts der bestehenden Unsicherheiten wird die Zulassung von Maralixibat nur für Patienten ab mindestens 3 Monaten Lebensalter nicht gesondert im Ansatz berücksichtigt.[1]

Schritt 4 PFIC2 mit BSEP3-Subtyp:

Wie bei Odevixibat findet sich in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics, SmPC) von Maralixibat in Abschnitt 4.4 der Hinweis, dass PFIC2-Patienten mit vollständigem Fehlen von BSEP bzw. bei Expression von ausschließlich funktionsunfähigem BSEP (auch bezeichnet als BSEP3-Subtyp der PFIC2) nicht auf die Behandlung ansprechen.[1] Daher wird in einem nächsten Schritt die Patientenzahl um den Anteil von PFIC2 und BSEP3-Subtyp reduziert. Gemäß den Daten aus NAPPED beträgt der Anteil des BSEP3-Subtyps an PFIC2 etwa 21%.[24] Wie in Tabelle 3-7 dargestellt beträgt der Anteil von PFIC2 (normalisiert auf 100%) zwischen 51% und 57%. Reduziert man diesen Patientenanteil um 21% mit BSEP3-Subtyp, so ergibt sich (bei unverändert 7 bis 14 Patienten jährlich gemäß Schritt 1) eine prävalente Patientenzahl zwischen 82 und 182 Patienten insgesamt mit PFIC.

Schritt 5 Chirurgische Gallengangsdiversion:

Es liegen umfangreiche Daten vor, die teilweise eine Wirksamkeit einer chirurgischen Gallengangsdiversion belegen.[7, 11, 13, 58] Hingegen erfolgte in den Studien mit Maralixibat ein Einsatz nur im Ausnahmefall, wenn eine Gallengangsdiversion versagt hatte – in der zulassungsbegründenden Population von Maralixibat waren diese Patienten ausgeschlossen (siehe Modul 4B). Daher wird davon ausgegangen, dass diese Patienten in der klinischen Praxis nicht mit Maralixibat behandelt werden. Entsprechend des Vorgehens in der Ableitung der PFIC-Patientenzahl von Odevixibat [69] sind diese Patienten von der Zielpopulation daher auszunehmen. Das systematische Review Baker et al. [7] beziffert diesen Anteil mit 32,24%. Damit ergibt sich eine Spanne für die Zahl der Patienten von 56 - 123.

Schritt 6 GKV-Population:

In einem weiteren Schritt wird berücksichtigt, dass von 84,358845 Millionen Bundesbürgern zum 31.06.2024, im Jahr 2022 etwa 73,630 Millionen in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert waren [75], d. h. 87,3 %. Entsprechend ergeben sich für die Prävalenz in der GKV zwischen 49 und 107 Patienten.

Tabelle 3-8: Zielpopulation für PFIC mittels Literaturansatz

Erkrankung	Patientenzahl Deutschland insgesamt	GKV-Patienten (87,3 % der Patienten)
Prävalenz * (PFIC: 1:100.000 bis 1:50.000)	56 - 123	49 - 107
Inzidenz # (PFIC: 1:100.000 bis 1:50.000 Geburten)	7 - 14	6 - 12
* errechnet wie oben im Text dargestellt # Bezogen auf 693.000 Geburten in Deutschland im Jahr 2023[74] GKV = Gesetzliche Krankenversicherung		

Zusammenfassend ergibt sich damit aus dem Literaturansatz für Deutschland eine Spanne der Zielpopulation von 49 bis 107 GKV-Patienten insgesamt. Diese Spanne liegt sehr ähnlich zu den 40 - 110 Patienten, die im G-BA Beschluss zu Odevixibat bei PFIC festgesetzt wurden [62].

Validierung Ansatz basierend auf Versorgungsdaten zu Lebertransplantationen in Deutschland

In einem weiteren Ansatz wurde – rein validierend – ausgehend von den Lebertransplantationen in Deutschland die Prävalenz von Patienten mit PFIC abgeschätzt, da bekannt ist, dass viele PFIC-Patienten eine Lebertransplantation erhalten.

Schritt 1:

In Deutschland erfolgten im Jahr 2023 nach Angaben der DSO (www.dso.de; Link überprüft 24.06.2024):

- Insgesamt 868 Lebertransplantationen (816 postmortal und 52 Lebend- und Domniospenden)
- Davon werden insgesamt 100 Transplantationen mit einer ICD-10 Hauptdiagnose Q44 „Angeborene Fehlbildungen der Gallenblase, der Gallengänge und der Leber“ angegeben.
- Es wurden 144 Transplantationen spezifisch bei Kindern bis 15 Jahren durchgeführt, wovon 61 Transplantation eine Hauptdiagnose Q44 hatten.[64]

Schritt 2:

Anteil von PFIC an Patienten mit Lebertransplantation: Hierzu wurden Arbeiten identifiziert, die den Anteil an einzelnen Zentren ermitteln:

- 9,4 % (17 von 181) der Transplantationen bei Kindern und Jugendlichen am Universitätsklinikum Essen. Analysiert wurden in einer Dissertationsarbeit die Daten aller Kinder und Jugendlichen mit Lebertransplantation im Zeitraum zwischen 2010 und 2017.[76]
- In der Literatur wurden die Ergebnisse über 30 Jahre von Lebertransplantationen bei Kindern, insgesamt 16.641 Transplantationen bei 14.515 Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren in Europa berichtet.[57] Davon waren 262 Patienten mit PFIC, was einem Anteil von 1,8 % (262/14.515) entspricht.

Basierend auf diesen Anteilen ergeben sich aus [76]: $9,4\% \cdot 144 = 13,5$ bzw. aus [57]: $1,8\% \cdot 144 = 2,6$ Patienten jährlich in Deutschland, die aufgrund von PFIC transplantiert werden. Nimmt man an, dass rund die Hälfte der PFIC-Patienten transplantiert wird [7, 13, 24], so wären das zwischen 5 und 27 inzidente Patienten pro Jahr. Diese Zahl weist eine größere Spanne auf als die aus dem Literaturansatz ermittelten 7 - 14 Patienten (Tabelle 3-8), ist aber mit diesen plausibel. Damit unterstützt dieser Ansatz insgesamt die Plausibilität der Ableitung

der Zielpopulation. Aufgrund der vielfältigen bestehenden Unsicherheiten wird der Ansatz über Versorgungsdaten zur „Lebertransplantation“ nicht formal zur Ermittlung der Zielpopulation herangezogen, sondern lediglich als Plausibilisierung: Beispielsweise sind neben Wartelisten und der Transplantatverfügbarkeit – wechselnd im Zeitverlauf – auch Zentrums-Unterschiede beispielsweise bei der Indikationsstellung zu berücksichtigen, oder der Zugang von Patienten zur Versorgung an Zentren, wofür keine ausreichenden Daten vorliegen.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Behandlung von progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase (PFIC) ab dem Alter von 3 Monaten	Alle Patienten der Zielpopulation	beträchtlich	49 - 107 Patienten

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ergibt sich aus den Angaben für die Zielpopulation.

Aufgrund der in den Abschnitten 3.1.2 und 3.2.4 dargestellten Daten sowie der Beschreibung des Zusatznutzens und der Angabe der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen in Modul 4B wurde der Zusatznutzen von Maralixibat für die in Tabelle 3-9 genannte Patientengruppe bestimmt.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Ziel der Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt war es, publizierte Angaben zur Beschreibung der Erkrankung, der Behandlung, zum medizinischen Bedarf und zu der relevanten Patientenpopulation zu identifizieren. Die Auswahl der Information erfolgte nach jeweils best-verfügbarer Evidenz. Bei unsicherer Datenlage wurden, wenn verfügbar, weitere Quellen zur Validierung herangezogen.

Zu Abschnitt 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Therapieleitlinien und weitere Informationen wurden, basierend auf den entsprechenden Suchen der Beratung mit dem G-BA identifiziert.[77] Weiterhin wurden die Seiten des IQWiG (www.iqwig.de), des Gemeinsamen Bundesausschusses (www.g-ba.de) sowie des DIMDI (www.dimdi.de) nach den Suchbegriffen „PFIC“, „progressive familiäre“, „Cholestase“, „Pruritus“ und „Lebertransplantation“ (letztes Suchdatum jeweils 24.06.2024) durchsucht. Um weitere, vertiefende Angaben zu der Erkrankung zu erfassen, wurden in der bibliographischen Datenbank PubMed basierend auf den systematisch identifizierten Quellen und der jeweils

zitierten Quelle weitere Literaturquellen identifiziert. Die zitierte Primärliteratur in gefundenen Arbeiten wurden händisch auf Relevanz geprüft und gegebenenfalls herangezogen.

Zu Abschnitt 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Die Darstellung des therapeutischen Bedarfs innerhalb der Erkrankung basiert auf den bereits in der Suche zu Abschnitt 3.2.1 identifizierten Quellen.

Zu Abschnitt 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Ein Überblick der Entwicklung von Prävalenz und Inzidenz wird – unter Zuhilfenahme des ICD-Katalogs und OPS-Katalogs des BfARM (www.dimdi.de, Stand 24.06.2024) – basierend auf den Informationen des Statistischen Bundesamtes gegeben (www.destatis.de, Stand 24.06.2024).

Weiterhin wurden Deutschland-spezifische Daten auf der Basis von Daten der Krankenhäuser (§21 KHEntgG) von der Website des InEK (www.g-drg.de, Stand 24.06.2024) entnommen. Diese Daten erfassen nahezu vollständig alle stationären Krankenhausfälle in Deutschland. Angaben zur Verweildauer, Gewichtung und Diagnosen stammen ebenfalls von der Internetpräsenz des InEK. Als zugrundeliegende Kodierkataloge wurden der offizielle ICD-Katalog und der OPS-Katalog des BfARM verwendet (www.dimdi.de, Stand 24.06.2024).

Zu Abschnitt 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Basierend auf in Handsuche in der Literaturdatenbank Medline (Suchoberfläche PubMed) identifizierten systematischen Literatursuchen [7, 13, 24] wurde eine Datenbasis zu Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung erhalten. Da hieraus zur Inzidenz nur schwer verwertbare Arbeiten vorlagen, erfolgte zusätzlich eine Literaturrecherche als Handsuche in der Datenbank MEDLINE (PubMed) nach geeigneten Quellen zur Prävalenz und Inzidenz.

Suchterm: epidemiology [MeSH Terms] OR epidemiolog* [Title/Abstract] OR prevalen*[Title/Abstract] OR inciden*[Title/Abstract] OR regist*[Title/Abstract] OR cohort-stud*[Title/Abstract] AND (Progressive familial intrahepatic cholestasis OR PFIC)

Es ergaben sich 63 Treffer (Suchdatum 27.09.2023). Die gefundenen Treffer wurden im Volltext gesichtet sowie deren Literaturverzeichnisse wurden auf Relevanz gesichtet und berücksichtigt. So wurden die dargestellten Arbeiten identifiziert, jedoch keine spezifischen epidemiologischen Daten zur Inzidenz oder Prävalenz für Deutschland. Eine Update-Suche am 24.06.2024 ergab bei insgesamt 68 Treffern keine zusätzlichen relevanten Arbeiten.

Validierender Ansatz basierend auf Versorgungsdaten zu Lebertransplantationen in Deutschland

Zunächst wurden Angaben zur Lebertransplantation in Deutschland herangezogen. Hierzu wurden die einschlägigen Webseiten der Deutschen Stiftung Organtransplantation (www.dso.de, Stand 24.06.2024), sowie des G-BA (www.g-ba, Stand 24.06.2024) sowie IQTIQ (<https://iqtig.org/>, Stand 24.06.2024) durchsucht, ergänzend auch von Eurotransplant (www.eurotransplant.org, Stand 24.06.2024). Es konnte keine spezifische veröffentlichte Auswertung für PFIC identifiziert werden.

Für die Frage des Anteils von Lebertransplantationen an allen Transplantationen wurde dann eine semi-strukturierte Handsuche in der Datenbank Medline durchgeführt (Suchbegriffe: „PFIC“ und „transplant“) und nach deutschen Zentren durchsucht. Weiterhin wurde die bestehende Datenbank aller Treffer aus den systematischen Arbeiten durchsucht. Mittels Handsuche der unspezifischen Suchmaschine „Google“ und zusätzlichem Suchterm „Dissertation“ bzw. „Promotion“ wurden die beiden dargestellten Treffer identifiziert. Eine Suche in der spezifischen Datenbank DissOnline (www.dnb.de) erbrachte mit den Suchbegriffen: „PFIC“ oder „progressive familiäre“ oder „Lebertransplantation Kinder“ keine weiteren relevanten Treffer. Die letzte Update-Suche erfolgte am 24.06.2024

Zu Abschnitt 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Informationen dieses Abschnitts basieren auf den in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Daten sowie der Bestimmung des Zusatznutzens in Modul 4B.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Mirum Pharmaceuticals International B.V. SmPC ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS - Maralixibat (Livmarli) [online]. 06.2024. [Aufgerufen am 08.07.2024]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240628163128/anx_163128_de.pdf.
2. Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2009;4(1):1.
3. Mehl A, Bohorquez H, Serrano MS, Galliano G, Reichman TW. Liver transplantation and the management of progressive familial intrahepatic cholestasis in children. *World J Transplant*. 2016 Jun 24;6(2):278-90.Epub 2016/07/01.
4. Alissa FT, Jaffe R, Shneider BL. Update on progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008 Mar;46(3):241-52.Epub 2008/04/01.
5. Gunaydin M, Bozkurter Cıl AT. Progressive familial intrahepatic cholestasis: diagnosis, management, and treatment. *Hepatic Medicine: Evidence and Research*. 2018;Volume 10:95-104.
6. Maddirevula S, Alhebbi H, Alqahtani A, Algoufi T, Alsaif HS, Ibrahim N, et al. Identification of novel loci for pediatric cholestatic liver disease defined by KIF12, PPM1F, USP53, LSR, and WDR83OS pathogenic variants. *Genet Med*. 2019 May;21(5):1164-72.Epub 2018/09/27.
7. Baker A, Kerkar N, Todorova L, Kamath BM, Houwen RHJ. Systematic review of progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2019 2019/02/01;43(1):20-36.
8. Wanty C, Joomye R, Van Hoorebeek N, Paul K, Otte JB, Reding R, et al. Fifteen years single center experience in the management of progressive familial intrahepatic cholestasis of infancy. *Acta Gastroenterol Belg*. 2004 Oct-Dec;67(4):313-9.Epub 2005/02/25.
9. Lurz E, Bufler P. Neonatale Cholestase. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2021 2021/03/01;169(3):275-89.
10. Alam S, Lal BB. Recent updates on progressive familial intrahepatic cholestasis types 1, 2 and 3: Outcome and therapeutic strategies. *World J Hepatol*. 2022 Jan 27;14(1):98-118.Epub 2022/02/08.

11. Verkade HJ, Thompson RJ, Arnell H, Fischler B, Gillberg PG, Mattsson JP, et al. Systematic Review and Meta-analysis: Partial External Biliary Diversion in Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020 Aug;71(2):176-83.Epub 2020/05/21.
12. Herndon JH, Jr. Pathophysiology of pruritus associated with elevated bile acid levels in serum. *Arch Intern Med.* 1972 Oct;130(4):632-7.Epub 1972/10/01.
13. Jones-Hughes T, Campbell J, Crathorne L. Epidemiology and burden of progressive familial intrahepatic cholestasis: a systematic review. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2021;16(1).
14. Eurotransplant. ET Liver Allocation System (ELAS) [online]. 2023. [Aufgerufen am 17.11.2023]. URL: <https://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2023/10/H5-ELAS-MELD-October-2023.pdf>.
15. Grothues D, Engelhardt H, Genzel-Boroviczeny O, Gnädig M, Harm M, Hörning A, et al. S2k Leitlinie Cholestase im Neugeborenenalter, AWMF-Register Nr. 068/015 [online]. 2022. [Aufgerufen am 05.07.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/068-0151_S2k_Cholestase-im-Neugeborenenalter_2022-08.pdf.
16. Vinayamoorthy V, Srivastava A, Sarma MS. Newer variants of progressive familial intrahepatic cholestasis. *World J Hepatol.* 2021 Dec 27;13(12):2024-38.Epub 2022/01/25.
17. Amer S, Hajira A. A Comprehensive Review of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC): Genetic Disorders of Hepatocanicular Transporters. *Gastroenterology research.* 2014 Apr;7(2):39-43.Epub 2014/04/01.
18. Bull LN, Thompson RJ. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *Clin Liver Dis.* 2018 Nov;22(4):657-69.Epub 2018/09/30.
19. Mínguez Rodríguez B, Molera Busoms C, Martorell Sampol L, García Romero R, Colomé Rivero G, Martín de Carpi J. Heterozygous mutations of ATP8B1, ABCB11 and ABCB4 cause mild forms of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis in a pediatric cohort. *Gastroenterol Hepatol.* 2022 Oct;45(8):585-92.Epub 2021/12/24.
20. Nayagam JS, Foskett P, Strautnieks S, Agarwal K, Miquel R, Joshi D, et al. Clinical phenotype of adult-onset liver disease in patients with variants in ABCB4, ABCB11, and ATP8B1. *Hepatol Commun.* 2022 Oct;6(10):2654-64.Epub 2022/07/28.
21. Vitale G, Gitto S, Vukotic R, Raimondi F, Andreone P. Familial intrahepatic cholestasis: New and wide perspectives. *Dig Liver Dis.* 2019 Jul;51(7):922-33.Epub 2019/05/21.
22. Takatsu H, Tanaka G, Segawa K, Suzuki J, Nagata S, Nakayama K, et al. Phospholipid flippase activities and substrate specificities of human type IV P-type ATPases localized to the plasma membrane. *J Biol Chem.* 2014 Nov 28;289(48):33543-56.Epub 2014/10/16.

23. Henkel SA, Squires JH, Ayers M, Ganoza A, McKiernan P, Squires JE. Expanding etiology of progressive familial intrahepatic cholestasis. *World J Hepatol.* 2019 May 27;11(5):450-63.Epub 2019/06/12.
24. van Wessel DBE, Thompson RJ, Gonzales E, Jankowska I, Sokal E, Grammatikopoulos T, et al. Genotype correlates with the natural history of severe bile salt export pump deficiency. *J Hepatol.* 2020 Jul;73(1):84-93.Epub 2020/02/23.
25. Sticova E, Jirsa M. ABCB4 disease: Many faces of one gene deficiency. *Ann Hepatol.* 2020 Mar-Apr;19(2):126-33.Epub 2019/11/25.
26. Baussan C, Cresteil D, Gonzales E, Raynaud N, Dumont M, Bernard O, et al. Genetic cholestatic liver diseases: the example of progressive familial intrahepatic cholestasis and related disorders. *Acta Gastroenterol Belg.* 2004 Apr-Jun;67(2):179-83.Epub 2004/08/03.
27. Gomez-Ospina N, Potter CJ, Xiao R, Manickam K, Kim MS, Kim KH, et al. Mutations in the nuclear bile acid receptor FXR cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nat Commun.* 2016 Feb 18;7:10713.Epub 2016/02/19.
28. Qiu YL, Gong JY, Feng JY, Wang RX, Han J, Liu T, et al. Defects in myosin VB are associated with a spectrum of previously undiagnosed low γ -glutamyltransferase cholestasis. *Hepatology.* 2017 May;65(5):1655-69.Epub 2016/12/28.
29. Srivastava A. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology.* 2014;4(1):25-36.
30. Strautnieks SS, Bull LN, Knisely AS, Kocoshis SA, Dahl N, Arnell H, et al. A gene encoding a liver-specific ABC transporter is mutated in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nature Genetics.* 1998 1998/11/01;20(3):233-8.
31. Delaunay JL, Durand-Schneider AM, Dossier C, Falguières T, Gautherot J, Davit-Spraul A, et al. A functional classification of ABCB4 variations causing progressive familial intrahepatic cholestasis type 3. *Hepatology.* 2016 May;63(5):1620-31.Epub 2015/10/18.
32. Deleuze JF, Jacquemin E, Dubuisson C, Cresteil D, Dumont M, Erlinger S, et al. Defect of multidrug-resistance 3 gene expression in a subtype of progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology.* 1996 Apr;23(4):904-8.Epub 1996/04/01.
33. Sambrotta M, Strautnieks S, Papouli E, Rushton P, Clark BE, Parry DA, et al. Mutations in TJP2 cause progressive cholestatic liver disease. *Nat Genet.* 2014 Apr;46(4):326-8.Epub 2014/03/13.
34. Gonzales E, Taylor SA, Davit-Spraul A, Thébaut A, Thomassin N, Guettier C, et al. MYO5B mutations cause cholestasis with normal serum gamma-glutamyl transferase activity in children without microvillous inclusion disease. *Hepatology.* 2017 Jan;65(1):164-73.Epub 2016/08/18.

35. Morris AL, Bukauskas K, Sada RE, Shneider BL. Byler disease: early natural history. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015 Apr;60(4):460-6.Epub 2015/04/01.
36. Mirum Pharmaceuticals. Maralixibat Chloride CTD 2.5 Clinical overview. 2023.
37. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, et al. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017 Jan;64(1):154-68.Epub 2016/07/19.
38. van Wessel DBE, Thompson RJ, Gonzales E, Jankowska I, Shneider BL, Sokal E, et al. Impact of Genotype, Serum Bile Acids, and Surgical Biliary Diversion on Native Liver Survival in FIC1 Deficiency. *Hepatology.* 2021 Aug;74(2):892-906.Epub 20210713.
39. Strubbe B, Geerts A, Van Vlierberghe H, Colle I. Progressive familial intrahepatic cholestasis and benign recurrent intrahepatic cholestasis: a review. *Acta Gastroenterol Belg.* 2012 Dec;75(4):405-10.Epub 2013/02/14.
40. Jacquemin E, De Vree JM, Cresteil D, Sokal EM, Sturm E, Dumont M, et al. The wide spectrum of multidrug resistance 3 deficiency: from neonatal cholestasis to cirrhosis of adulthood. *Gastroenterology.* 2001 May;120(6):1448-58.Epub 2001/04/21.
41. Gonzales E, Gardin A, Almes M, Darmellah-Remil A, Seguin H, Mussini C, et al. Outcomes of 38 patients with PFIC3: Impact of genotype and of response to ursodeoxycholic acid therapy. *JHEP Rep.* 2023 Oct;5(10):100844.Epub 2023/09/13.
42. Vij M, Shanmugam NP, Reddy MS, Sankaranarayanan S, Rela M. Paediatric hepatocellular carcinoma in tight junction protein 2 (TJP2) deficiency. *Virchows Archiv.* 2017/11/01;471(5):679-83.
43. Zhou S, Hertel PM, Finegold MJ, Wang L, Kerkar N, Wang J, et al. Hepatocellular carcinoma associated with tight-junction protein 2 deficiency. *Hepatology.* 2015 Dec;62(6):1914-6.Epub 2015/04/30.
44. Al Mehadib A, Al Shahrani A. 1381 PROGRESSIVE FAMILIAL INTRAHEPATIC CHOLESTASIS IN ARABS. *Journal of Hepatology.* 2013;58(Supplement 1):S555-S6.
45. Englert C, Grabhorn E, Richter A, Rogiers X, Burdelski M, Ganschow R. Liver transplantation in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Transplantation.* 2007 Nov 27;84(10):1361-3.Epub 2007/12/01.
46. Lee WS, Chai PF, Looi LM. Progressive familial intrahepatic cholestasis in Malaysian patients--a report of five cases. *Med J Malaysia.* 2009 Sep;64(3):216-9.Epub 2010/06/10.

47. Whittington PF, Freese DK, Alonso EM, Schwarzenberg SJ, Sharp HL. Clinical and biochemical findings in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1994 Feb;18(2):134-41.Epub 1994/02/01.
48. Hegade VS, Pechlivanis A, McDonald JAK, Rees D, Corrigan M, Hirschfield GM, et al. Autotaxin, bile acid profile and effect of ileal bile acid transporter inhibition in primary biliary cholangitis patients with pruritus. *Liver Int.* 2019 May;39(5):967-75.Epub 2019/02/09.
49. Trivedi HD, Lizaola B, Tapper EB, Bonder A. Management of Pruritus in Primary Biliary Cholangitis: A Narrative Review. *Am J Med.* 2017 Jun;130(6):744.e1-.e7.Epub 2017/02/28.
50. Emerick KM, Whittington PF. Partial external biliary diversion for intractable pruritus and xanthomas in Alagille syndrome. *Hepatology.* 2002 Jun;35(6):1501-6.Epub 2002/05/25.
51. Ng VL, Ryckman FC, Porta G, Miura IK, de Carvalho E, Servidoni MF, et al. Long-term outcome after partial external biliary diversion for intractable pruritus in patients with intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000 Feb;30(2):152-6.Epub 2000/03/04.
52. Beuers U, Gerken G, Pusch T. Biliary drainage transiently relieves intractable pruritus in primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2006 Jul;44(1):280-1.Epub 2006/06/27.
53. Gonzales E, Hardikar W, Stormon M, Baker A, Hierro L, Gliwicz D, et al. Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study. *Lancet.* 2021 Oct 30;398(10311):1581-92.Epub 2021/11/11.
54. Thompson RJ, Arnell H, Artan R, Baumann U, Calvo PL, Czubkowski P, et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022 Sep;7(9):830-42.Epub 2022/07/06.
55. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on genetic cholestatic liver diseases. *J Hepatol.* 2024 May 29.Epub 2024/06/09.
56. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report - Livmarli (maralixibat) Treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis EU/3/13/1216 [online]. 2024. [Aufgerufen am 15.07.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/livmarli-orphan-maintenance-assessment-report-ii-03-g_en.pdf.
57. Baumann U, Karam V, Adam R, Fondevila C, Dhawan A, Sokal E, et al. Prognosis of Children Undergoing Liver Transplantation: A 30-Year European Study. *Pediatrics.* 2022 Oct 1;150(4).Epub 2022/09/17.

58. Bolia R, Goel AD, Sharma V, Srivastava A. Biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022 Feb;16(2):163-72.Epub 2022/01/21.
59. Pfister ED, Jaeger VK, Karch A, Shay D, Schukfeh N, Ohlendorf J, et al. Native liver survival in bile salt export pump deficiency: results of a retrospective cohort study. *Hepatol Commun*. 2023 Apr 1;7(4).Epub 2023/03/31.
60. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Odevixibat for treating progressive familial intrahepatic cholestasis [online]. 2022. [Aufgerufen am 05.07.2024]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst17/resources/odevixibat-for-treating-progressive-familial-intrahepatic-cholestasis-pdf-50216263887301>.
61. Ipsen Pharma. ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS Bylvay 200 Mikrogramm/- 400 Mikrogramm/ - 600 Mikrogramm/- 1 200 Mikrogramm Hartkapseln [online]. 02.2024. [Aufgerufen am 05.07.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023548>.
62. G-BA. 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): Odevixibat (progressive familiäre intrahepatische Cholestase) [online]. 2022. [Aufgerufen am 05.07.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5313/2022-03-03_AM-RL_XII_Odevixibat_D-725_BAnz.pdf.
63. G-BA. 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): Odevixibat (progressive familiäre intrahepatische Cholestase) [online]. 2022. [Aufgerufen am 05.07.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8324/2022-03-03_AM-RL_XII_Odevixibat_D-725_TrG.pdf.
64. Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO). Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland 2023 [online]. 2024. [Aufgerufen am 24.06.2024]. URL: <https://www.dso.de/SiteCollectionDocuments/DSO-Jahresbericht%202023.pdf>.
65. Elisofon SA, Magee JC, Ng VL, Horslen SP, Fioravanti V, Economides J, et al. Society of pediatric liver transplantation: Current registry status 2011-2018. *Pediatric Transplantation*. 2020;24(1):e13605.
66. Kavallar AM, Mayerhofer C, Aldrian D, Okamoto T, Muller T, Vogel GF. Management and outcomes after liver transplantation for progressive familial intrahepatic cholestasis: A systematic review and meta-analysis. *Hepatol Commun*. 2023 Oct 1;7(10).Epub 2023/09/27.
67. EASL. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *Journal of Hepatology*. 2016 2016/02/01;64(2):433-85.

68. Miethke AG, Moukarzel A, Porta G, Covarrubias Esquer J, Czubkowski P, Ordonez F, et al. Maralixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis (MARCH-PFIC): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. 2024 July;9(7):620-31.
69. Albireo AB. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Odevixibat (Bylvay(R)), Modul 3 [online]. 2021. [Aufgerufen am 05.07.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/739/#dossier>.
70. Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012 Sep;36 Suppl 1:S26-35.Epub 2012/11/13.
71. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Odevixibat ((progressive familiäre intrahepatische Cholestase) -Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V - Projekt G21-28, IQWiG-Berichte Nr. 1259 [online]. 2021. [Aufgerufen am 05.07.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5117/2021-09-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Odevixibat_D-725.pdf.
72. Henriksen NT, Drabløs PA, Aagenaes O. Cholestatic jaundice in infancy. The importance of familial and genetic factors in aetiology and prognosis. *Arch Dis Child*. 1981 1981/08//;56(8):622-7.
73. Nielsen IM, Eiberg H. Cholestasis Familiaris Groenlandica: an epidemiological, clinical and genetic study. *Int J Circumpolar Health*. 2004;63 Suppl 2:192-4.Epub 2005/03/02.
74. Statistisches Bundesamt (Destatis). Daten der Lebendgeborenen, Totgeborenen, Gestorbenen und der Gestorbenen im 1. Lebensjahr [online]. 2024. [Aufgerufen am 24.06.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/lebendgeborene-gestorbene.html>.
75. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung 2005 bis 2022 - Kennzahlen und Faustformeln - [online]. 8.2023. [Aufgerufen am 05.07.2024]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2023Bund_August_2023.pdf.
76. Gantenberg N. Verlauf der Nierenfunktion bei Kindern und Jugendlichen nach Lebertransplantation – Retrospektive Langzeiterhebung im Essener Transplantationszentrum [online]. 2019. [Aufgerufen am 01.08.2022]. URL: <https://www.deutsche-digitale-bibliothek.de/item/46Z5HXZSCQAXKRBGRSOIUX4R2USLYVWX>.
77. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. 2023.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Maralixibat	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich, zweimal täglich	365	1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Behandlung mit Maralixibat

Gemäß Fachinformation wird Maralixibat angewendet zur Behandlung „der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patienten ab dem Alter von 3 Monaten.“[1] Die Einnahme erfolgt zweimal täglich.[1]

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.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Maralixibat	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich zweimal täglich	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Maralixibat	Alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet	365	Dosierungstabelle (285 µg/kg bzw. 570 µg/kg)	Jahresdurchschnittsverbrauch: 798 mg bis 20.805 mg Maralixibat* (2,8 Flaschen bis maximal 73 Flaschen* bei 1,9 mg bis maximal 57,0 mg/Tag) DDD = 28,5 mgO
<p>* 798 mg (2,8 Flaschen) bei einem Körpergewicht von 6 kg (normale Kinder 3 Monate). 20.805 mg jährlich (73 Flaschen) bei 57,0 mg täglich (6 ml maximales Tagesdosisvolumen für Patienten über 50 kg).</p> <p>In der Studienpopulation lag das Körpergewicht zu Studienbeginn bei einem mittleren z-Wert von -1,525 (siehe Modul 4B), was etwa dem 6,4 %-Perzentilwert des Gewichts entspricht.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die DDD-Angaben wurden jeweils dem aktuellen ATC-Index für den deutschen Arzneimittelmarkt entnommen, zum Abfragezeitpunkt war noch keine DDD der WHO für Maralixibat festgelegt, jedoch 28,5 mgO vom WIdO veröffentlicht, was herangezogen wurde.[2]

Hinsichtlich des Verbrauchs des Arzneimittels wird der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Flaschen ermittelt. Es werden die in der Fachinformation empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Dosierungen für Kinder und Jugendliche werden nur separat dargestellt, wenn diese gemäß Fachinformation von der Dosierung für Erwachsene abweichen bzw. von der Spanne nicht umfasst sind – was für Maralixibat zutrifft.

Als Behandlungsdauer wird rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich sein kann. Auf die gesonderte Darstellung

der gemäß Fachinformation erforderlichen Titrationsphase [1] wird vereinfachend verzichtet, da es sich bei der Therapie von PFIC um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt.

Körpergewicht

Für das durchschnittliche Körpergewicht von Patienten mit PFIC ist zu berücksichtigen, dass weit überwiegend Kinder behandelt werden, siehe Studienpopulation in Modul 4B mit mittlerem Alter von 4,6 Jahren (Spanne: 1 bis 15 Jahre; PFIC-Patienten der Studie MRX-502) und auch Dosierungstabelle der SmPC.[1] Da jedoch keine formale Einschränkung des Behandlungsalters nach oben besteht, wird für die Berechnung von gewichtsabhängigen Dosierungen sowohl die Dosierung für Kinder ab 3 Monaten [1], als auch für Erwachsene für die Darstellung der Spanne verwendet:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit vom Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. Für die gewichtsabhängigen Maße wurde für die Berechnung der Spanne der Jahrestherapiekosten einerseits das durchschnittliche Körpergewicht von Kindern im Alter von 3 Monaten (7,6 kg Angabe <1 Jahr) und andererseits das von durchschnittlichen Erwachsenen (77,7 kg) zugrunde gelegt (zitiert aus gestaltbarer Tabelle „Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung“: http://www.gbe-bund.de/gbe10/express.prc_expr?p_aid=13007388&p_uid=gast&p_sprachkz=D&p_var=0&nummer=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_hlpnr=4&p_lfd_nr=1&p_sprache=D&p_news=N&p_janein=J; Link überprüft 24.06.2024 – derzeit Link wegen Sicherheitslücke des Internetangebots auf längere Zeit nicht mehr verfügbar).

Hiervon spezifisch abweichend wurde für die Untergrenze – entsprechend der Angabe des G-BA für Alagille-Syndrom [3] – das Gewicht für Kinder mit einem Alter von drei Monaten berücksichtigt. Die einschlägige KiGGS Studie des Robert-Koch-Instituts für Kinder gibt als Gewicht median für Kinder im Alter von 3 Monaten 5,61 kg für Mädchen und 6,11 kg für Jungen an.[4] Basierend auf der Dosierungstabelle der Fachinformation wird daher für ein Gewicht von 6 kg ein Volumen von 0,2 ml einmal täglich – entsprechend 285 µg/kg Maralixibat – als Untergrenze berücksichtigt.

Behandlung mit Maralixibat

Eine Flasche Maralixibat orale Lösung enthält 30 ml von 9,5 mg/ml Maralixibat, d. h. insgesamt 285 mg Maralixibat.[1] Für die Untergrenze der Dosisspanne von Maralixibat pro Behandlungstag ergibt sich gemäß Dosierungstabelle für 6 kg Körpergewicht empfohlene 0,2 ml einmal täglich, das sind 1,9 mg Maralixibat täglich.[1] Das entspricht jährlich 693,50 mg Maralixibat.

Haltbarkeit: Eine Flasche Maralixibat orale Lösung enthält 30 ml von 9,5 mg/ml Maralixibat (d. h. insgesamt 285 mg Maralixibat).[1] Dementsprechend ergibt sich für die in der Spannenbildung dargestellte Untergrenze mit einem Verbrauch von 0,2 ml täglich rechnerisch eine Reichweite von 150 Tagen. Die maximale Haltbarkeit einer geöffneten Flasche gemäß Fachinformation/SmPC beträgt 130 Tage.[1] Somit ergibt sich der minimale Verbrauch unter Berücksichtigung der Haltbarkeit als 2,8 Flaschen jährlich.

Eine Obergrenze der Dosisspanne leitet sich aus dem durchschnittlichen Körpergewicht eines Erwachsenen in Deutschland (77,7 kg) ab. Die Fachinformation gibt explizit ab 50 kg ein maximales Tagesdosisvolumen von 6 ml vor: „*Das maximale Tagesdosisvolumen für Patienten über 50 kg beträgt 6 ml (57 mg).*“[1]. Für Erwachsene ergibt sich als Obergrenze entsprechend damit rechnerisch ein maximal möglicher Jahresverbrauch von 20.805 mg Maralixibat bzw. 73 Flaschen.

In der Studie MRX-502 lag das Gewicht der behandelten Patienten bei Baseline bei median 15,0 kg (Modul 4B Charakterisierung der Studienpopulation). Entsprechend ist – vor allem bei der Obergrenze – von einer Überschätzung bei der Annahme deutscher Normdaten [4] im Vergleich zu behandelten Patienten mit PFIC auszugehen.

Hinweis:

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

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Maralixibat	Maralixibat 9,5 mg/ml Lösung zum Einnehmen 30 ml Flasche (285 mg Maralixibat): 29.402,33 € (PZN 18377260)	27.724,45 € [2,00 €; 1.675,88 €]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-13 sind die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel Maralixibat auf Basis der im Jahr 2023 gültigen Arzneimittelpreisverordnung und der Großhandelszuschläge aufgeführt worden. Gemäß § 130 Abs. 1 SGB V wurde ein fixer Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € kalkuliert. Der GKV-relevante Arzneimittelpreis wurde gemäß §130 und §130a SGB V wie folgt berechnet:

GKV-relevanter Arzneimittelpreis = Apothekenabgabepreis abzüglich Herstellerrabatt und abzüglich Apothekenrabatt.

Die Kosten für Maralixibat betragen als Apothekenabgabepreis für eine 30 ml Flasche mit 9,5 mg/ml Maralixibat (285 mg Maralixibat) 29.402,33 € gemäß Lauer-Taxe (<http://www.lauer-fischer.de>) Stand 25.06.2024. Zu berücksichtigen ist nach §130 Abs. 1 SGB V ein Apothekenabschlag von 2,00 € je verschreibungspflichtigem Arzneimittel. Der Herstellerrabatt in Höhe von 7 % des Herstellerabgabepreises nach §130a Abs. 1 SGB V beträgt derzeit 1.675,88 €. Somit ergeben sich für Maralixibat Kosten für die GKV in Höhe von $29.402,33 \text{ €} - 2,00 \text{ €} - 1.675,88 \text{ €} = 27.724,45 \text{ €}$.

Patientenzuzahlungen wurden durchgängig nicht berücksichtigt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Maralixibat	Alle Patienten der Zielpopulation	Keine	n.a.	n.a.
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; n.a.= nicht anwendbar				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Im Rahmen der Behandlung von Patienten mit cholestatischer Lebererkrankung, hier aufgrund PFIC, erfolgen regelhaft Laborkontrollen, wie beispielsweise regelmäßige Kontrollen der Cholestaseparameter im Blut.[5] Die Häufigkeit und Umfang der weiteren Überwachung richtet sich nach dem Grad der Cholestase und eventuellen Komplikationen, beispielsweise bei Säuglingen und Kleinkindern zweimal jährlich.

Spezifische Kontrollen legt die Fachinformation von Maralixibat nicht fest.[1] Es bestehen daher keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, und es sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen: 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 bestehen, 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.[3]

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Keine	n.a.
n.a.=nicht anwendbar	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Maralixibat	Alle Patienten der Zielpopulation	Keine	n.a.
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; n.a.= nicht anwendbar			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Maralixibat	Alle Patienten der Zielpopulation	77.628,46 € bis maximal 2.023.884,85 €*	n.a.	n.a.	77.628,46 € bis maximal 2.023.884,85 €*

GKV = Gesetzliche Krankenversicherung

* 798 mg (2,8 Flaschen) bei einem Körpergewicht von 6 kg (normale Kinder 3 Monate).
20.805 mg jährlich (73 Flaschen) bei 57,0 mg täglich (6 ml maximales Tagesdosisvolumen für Patienten über 50 kg).

In der Studienpopulation lag das Körpergewicht zu Studienbeginn bei einem mittleren z-Wert von -1,525 (siehe Modul 4B), was etwa dem 6,4 %-Perzentilwert des Gewichts entspricht.

Zunächst wurden die Kosten für eine Jahrestherapie mit dem jeweiligen Arzneimittel berechnet. Dazu wurde der in Tabelle 3-13 angegebene Packungspreis verwendet und aus dem in Tabelle 3-12 berechneten Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient die jährlich benötigte Flaschenzahl entnommen. Da es sich bei der Therapie um die Dauertherapie einer chronischen Erkrankung handelt, wurde kein Verwurf bei Packungen angesetzt (außer aufgrund der Mindesthaltbarkeit) und – im Einklang mit den Wirtschaftlichkeitsempfehlungen der geltenden Arzneimittelrichtlinie (AM-RL) – jeweils die größte Packungsgröße zu Grunde gelegt.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Zulassung von Maralixibat zur Behandlung von cholestatischer Lebererkrankung bei PFIC hebt keine Patientengruppe speziell hervor, bei der der Nutzen der Therapie größer oder geringer wäre.[1]

Basierend auf dem therapeutischen Bedarf, der sich aus der Zielpopulation und den bisherigen Therapiemöglichkeiten ergibt (siehe Abschnitt 3.2.2), lässt sich kein Versorgungsanteil ableiten. Die Population wurde bereits bei der Bestimmung der Größe der Zielpopulation berücksichtigt.

Wie bei allen Arzneimitteln in einem neuen Anwendungsgebiet ist ein mit der Zeit zunehmender Versorgungsanteil zu erwarten. Dieser lässt sich jedoch schwer wissenschaftlich fundiert quantifizieren, umso mehr, als bereits die Größe der (maximalen) Zielpopulation eine relevante Spanne aufweist. Aufgrund des Zusatznutzens von Maralixibat für die Patienten (siehe Modul 4B) ist – vor allem vor dem Hintergrund beschränkter Therapieoptionen (EMA: „*at present, no satisfactory method has been authorised in the European Union for the treatment of the entirety of patients covered by the therapeutic indication of Livmarli*“ [6]) – ein gewisser Grad an Patientenpräferenz anzunehmen. Eine verlässliche quantitative Angabe hierzu ist nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin jedoch schwierig, und es liegen hinsichtlich Patientenpräferenzen keine verlässlichen Daten hohen Evidenzgrades vor.

Kontraindikationen

Maralixibat muss unter Beachtung der in der Fachinformation gelisteten Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen eingesetzt werden. Kontraindikationen betreffen primär Hypersensitivität gegenüber der Substanz oder einer der Substanzen des Produkts.[1]

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen, aus denen sich eine Änderung des Versorgungsanteils mit Maralixibat ergeben könnten, sind nicht bekannt.

Therapieabbrüche

Einen Einfluss auf den zu erwartenden Versorgungsanteil können Therapieabbrüche, beispielsweise wegen nicht ausreichender Wirksamkeit oder Nebenwirkungen haben. In der zur Zulassung führenden Studie MRX-502 brachen während 6 Monaten randomisierter Laufzeit unter Maralixibat $1/14 = 7,1$ % in der nt-PFIC-2-Kohorte bzw. nur $1/33 = 3,0$ % in der PFIC-Kohorte die Studie ab (siehe CSR MRX-502). Es gab keine Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (siehe Modul 4B). Auf Grund dieser Studiendaten kann angenommen werden, dass unter Maralixibat nur geringe Änderungen des Versorgungsanteils wegen eines Therapieabbruchs erfolgen werden. Deutsche PFIC-Versorgungsdaten hierzu liegen allerdings noch nicht vor.

Datenbasis

Wie bei der Darstellung der Inzidenz und Prävalenz im Detail dargelegt, ist die Datenbasis zur Epidemiologie von Patienten mit cholestatischer Lebererkrankung aufgrund PFIC beschränkt. Insbesondere existiert kein spezifischer ICD-10 Kode, so dass die Nutzbarkeit vieler offizieller Datenquellen eingeschränkt ist, was auch die Schätzung von Versorgungsanteilen erschwert.

Patientenpräferenzen

Es kann keine ausreichend evidenzbasierte Aussage zu Patientenpräferenzen bezüglich einer Therapie mit Maralixibat gemacht werden. Allerdings ist angesichts der ungünstigen Ausgangssituation und Prognose eine Präferenz zu Gunsten einer Therapie mit Maralixibat zu erwarten. Inwiefern dies den Versorgungsanteil beeinflusst, ist nicht verlässlich quantifizierbar.

Weiterhin ist Maralixibat eine flüssige Dosierung, so dass auch dies zu einer erleichterten Einnahme gerade bei kleinen Kindern führt.[1] Auch hier ist nicht verlässlich quantifizierbar, inwieweit dies den Versorgungsanteil beeinflusst.

Ambulante vs. stationäre Versorgung

Als medikamentöse Therapie bei einer chronischen Erkrankung mit Einsatz vor allem bei Kindern, ist zu erwarten, dass Maralixibat überwiegend ambulant eingesetzt wird. Bei einem nicht unerheblichen Anteil der Patienten erfolgen aufgrund der Schwere des Krankheitsbildes auch stationäre Aufenthalte oder weitergehende Versorgung und Betreuung. Dies ist hinsichtlich der Versorgung und ambulanten GKV-Kosten insgesamt gegebenenfalls relevant, liefert aber keinen quantifizierbaren Hinweis auf eine Änderung des Versorgungsanteils mit Maralixibat.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gegenüber der maximalen Zielpopulation und den dargestellten Kosten in Abschnitt 3.3.5 werden geringere Gesamtkosten für die GKV erwartet. Begründet ist dies auch durch eine nur allmähliche Marktdurchdringung. Darüber hinaus bestehen die dargestellten Unsicherheiten, die insgesamt eher zu einer Überschätzung der Größe der Zielpopulation führen. Eine exakte Quantifizierung des zu erwartenden Versorgungsanteils mit Maralixibat ist derzeit aber wissenschaftlich fundiert nicht möglich.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Alle Angaben zum Behandlungsmodus und die Angaben über die zusätzlich notwendigen Untersuchungen wurden der jeweiligen Fachinformation entnommen (www.fachinfo.de bzw. Herstellerseite bzw. Seiten der EMA). Da es sich um eine chronische Erkrankung und entsprechend um eine dauerhafte Therapie handelt, wurde von einer im Jahresverlauf durchgängigen Verordnung der Arzneimittel ausgegangen. Arzneimittelpreise wurden auf Grundlage der Lauer-Steuer (www.lauer-fischer.de; Stand 25.06.2024), sowie der im Jahr 2024

gültigen Arzneimittelpreisverordnung sowie gesetzlichen Grundlagen gemäß SGB V berechnet. Die DDD und ATC-Klassifikationen wurden vom WiDO übernommen.[2]

Die Angaben zu Versorgungsanteilen beruhen auf der Fachinformation zu Maralixibat sowie den in Modul 4B dargestellten Studien. Es wurde weiterhin in Handsuche eine Recherche zu Beschlüssen und Informationen des G-BA (<http://www.g-ba.de>), des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen (<http://www.gkv-spitzenverband.de>) und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (<http://www.kbv.de>) durchgeführt (Stand: 24.06.2024). Eine orientierende Literatursuche (Freihandsuche) erfolgte zusätzlich in den Datenbanken Medline und Embase, insbesondere zur Fragestellung neuer Evidenz aus Leitlinien und systematischen Reviews.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Mirum Pharmaceuticals International B.V. SmPC ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS - Maralixibat (Livmarli) [online]. 06.2024. [Aufgerufen am 08.07.2024]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240628163128/anx_163128_de.pdf.
2. WiDO. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt [online]. 2024. [Aufgerufen am 24.06.2024]. URL: <https://www.wido.de/publikationen-produkte/analytik/arzneimittel-klassifikation/>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 (Alagille-Syndrom, ≥ 2 Monate) [online]. 2023. [Aufgerufen am 05.07.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9615/2023-07-06_AM-RL-XII_Maralixibat_D-904_TrG.pdf.
4. Robert Koch Institut (RKI). Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) [online]. 2013. [Aufgerufen am 05.07.2024]. URL: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3254/28jWMa04ZjppM.pdf?sequence=1>.
5. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on genetic cholestatic liver diseases. J Hepatol. 2024 May 29.Epub 2024/06/09.
6. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report - Livmarli (maralixibat) Treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis EU/3/13/1216 [online]. 2024. [Aufgerufen am 15.07.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/livmarli-orphan-maintenance-assessment-report-ii-03-g_en.pdf.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß Fachinformation wird Maralixibat angewendet zur Behandlung „der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patienten ab dem Alter von 3 Monaten.“[1] Nachfolgend finden sich die relevanten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung aus der Fachinformation für Maralixibat [1]:

„4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Alagille-Syndrom (ALGS)

Die empfohlene Zieldosis beträgt 380 µg/kg einmal täglich. Die Anfangsdosis beträgt 190 µg/kg einmal täglich und sollte nach einer Woche auf 380 µg/kg einmal täglich erhöht werden. In Tabelle 1 ist die Dosis für jede Gewichtsgruppe in ml Lösung angegeben. Bei schlechter Verträglichkeit sollte eine Dosisreduktion von 380 µg/kg pro Tag auf 190 µg/kg/Tag oder eine Behandlungsunterbrechung erwogen werden. Je nach Verträglichkeit kann eine erneute Dosisescalation versucht werden. Das empfohlene maximale Tagesdosisvolumen für Patienten über 70 kg beträgt 3 ml (28,5 mg).

Tabelle 1: Individuelle Dosierung nach Körpergewicht des Patienten: ALGS

Körpergewicht des Patienten (kg)	Tag 1 bis 7 (190 µg/kg einmal täglich)		Ab Tag 8 (380 µg/kg einmal täglich)	
	Volumen einmal täglich (ml)	Größe der Applikationsspritze für Lösung zum Einnehmen (ml)	Volumen einmal täglich (ml)	Größe der Applikationsspritze für Lösung zum Einnehmen (ml)

5-6	0,1	0,5	0,2	0,5
7-9	0,15		0,3	
10-12	0,2		0,45	
13-15	0,3		0,6	1
16-19	0,35		0,7	
20-24	0,45		0,9	
25-29	0,5		1	
30-34	0,6	1,25		
35-39	0,7	1	1,5	3
40-49	0,9		1,75	
50-59	1		2,25	
60-69	1,25		2,5	
70 oder mehr	1,5	3	3	

Progressive familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC)

Die Anfangsdosis beträgt 285 µg/kg einmal täglich; die Dosis kann nach 1-2 Wochen auf 285 µg/kg zweimal täglich (morgens und abends) erhöht werden. Nach 1-2 Wochen kann die Dosis, falls klinisch angezeigt, je nach Verträglichkeit auf 570 µg/kg zweimal täglich gesteigert werden. In Tabelle 2 ist die Dosis für jede Gewichtsgruppe in ml Lösung angegeben. Bei schlechter Verträglichkeit sollte eine Dosisreduktion oder eine Behandlungsunterbrechung erwogen werden. Je nach Verträglichkeit kann eine erneute Dosisescalation versucht werden. Das maximale Tagesdosisvolumen für Patienten über 50 kg beträgt 6 ml (57 mg).

Tabelle 2: Individuelle Dosierung nach Körpergewicht des Patienten: PFIC

Körpergewicht des Patienten (kg)	285 µg/kg		570 µg/kg	
	Volumen einmal täglich oder zweimal täglich (ml)	Größe des Dosiergeräts (ml)	Volumen zweimal täglich (ml)	Größe des Dosiergeräts (ml)
3	0,1	0,5	0,2	0,5
4	0,1		0,25	
5	0,15		0,3	
6-7	0,2		0,4	
8-9	0,25		0,5	
10-12	0,35		0,6	1

Körpergewicht des Patienten (kg)	285 µg/kg		570 µg/kg	
	<i>Volumen einmal täglich oder zweimal täglich (ml)</i>	<i>Größe des Dosiergeräts (ml)</i>	<i>Volumen zweimal täglich (ml)</i>	<i>Größe des Dosiergeräts (ml)</i>
13-15	0,4		0,8	
16-19	0,5		1	
20-24	0,6		1,25	
25-29	0,8	1	1,5	
30-34	0,9		2	
35-39	1,25		2,25	
40-49	1,25	3	2,75	3
50-59	1,5		3	
60-69	2		3	
70-79	2,25		3	
80 oder mehr	2,5		3	

Eine alternative Behandlung sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen nach 3 Monaten ununterbrochener täglicher Behandlung mit Maralixibat kein Behandlungserfolg festgestellt werden kann.

Versäumte Dosen

Falls eine Dosis versäumt wurde, ist diese Dosis auszulassen und die Einnahme zum nächsten vorgesehenen Einnahmezeitpunkt fortzusetzen.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Maralixibat wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz (TNI), die eine Hämodialyse benötigen, nicht untersucht. Maralixibat weist eine minimale Plasmakonzentration und eine vernachlässigbare renale Exkretion auf (siehe Abschnitt 5.2).

ALGS: Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

PFIC: Die empfohlene Höchstdosis von Livmarli bei Patienten mit mittelstark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance CrCl ≥ 30 und < 60 ml/min) beträgt aufgrund des Propylenglycol-Gehalts 285 µg/kg zweimal täglich. Livmarli sollte bei Patienten mit PFIC und stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance CrCl < 30 ml/min) nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion

Maralixibat wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht ausreichend untersucht.

ALGS: Aufgrund der minimalen Resorption von Maralixibat ist jedoch bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit terminaler Leberinsuffizienz oder Übergang zur Dekompensation ist allerdings eine engmaschige Überwachung empfohlen.

PFIC: Die empfohlene Höchstdosis von Livmarli bei Patienten mit mittelstark eingeschränkter Leberfunktion beträgt aufgrund des Propylenglycol-Gehalts 285 µg/kg zweimal täglich. Livmarli sollte bei Patienten mit PFIC und stark eingeschränkter Leberfunktion nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

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

ALGS (Alter ≥ 2 Monate): Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

PFIC (Alter ≥ 3 Monate): Die empfohlene Höchstdosis von Livmarli bei PFIC-Patienten unter 5 Jahren beträgt aufgrund des Propylenglycol-Gehalts 285 µg/kg zweimal täglich (siehe Abschnitt 4.4).

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

Art der Anwendung

Livmarli wird von einer Betreuungsperson oder vom Patienten selbst oral über eine Applikationsspritze zur Verabreichung einer oralen Lösung verabreicht. Die Einnahme kann vor (bis zu 30 Minuten) oder zusammen mit einer Mahlzeit am Morgen (bei einmal täglicher Dosierung) oder morgens und abends (bei zweimal täglicher Dosierung) erfolgen.

Das Einmischen von Livmarli Lösung zum Einnehmen in Nahrung oder Flüssigkeit wurde nicht untersucht und ist vor der Verabreichung zu vermeiden.

Mit jeder Flasche Livmarli werden drei Applikationsspritzen zur Verabreichung einer oralen Lösung (0,5 ml, 1 ml, 3 ml) mitgeliefert. In den Tabellen 1 und 2 ist für jede Gewichtsguppe die korrekte Größe der Applikationsspritze angegeben.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten mit PFIC und stark eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion aufgrund des potentiellen Toxizitätsrisikos durch den sonstigen Bestandteil Propylenglycol (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Diarrhoe tritt bei Einnahme von Maralixibat als sehr häufige Nebenwirkung auf (Abschnitt 4.8). Diarrhoe kann zu Dehydratation führen. Die Patienten sind regelmäßig zu überwachen, damit während der Diarrhoe-Episoden eine angemessene Hydrierung sichergestellt werden kann.

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

Bei einigen Patienten wurde unter Maralixibat eine Erhöhung von ALT und AST beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Leberfunktionstests sollten bei Patienten vor Beginn und während der Behandlung mit Maralixibat überwacht werden.

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

Bei PFIC-Patienten, deren Fähigkeit zur Metabolisierung und/oder Elimination von Propylenglycol eingeschränkt ist (z. B. Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion, Patienten < 5 Jahren), ist das Risiko einer Propylenglycol-Toxizität bei Anwendung hoher Livmarli-Dosen erhöht. Bei diesen Patienten wird eine reduzierte Livmarli-Dosis empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4 „Propylenglycol und potentiell Toxizitätsrisiko“); PFIC-Patienten mit stark eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion dürfen nicht mit Livmarli behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Propylenglycol und potentielles Toxizitätsrisiko

Dieses Arzneimittel enthält 364,5 mg Propylenglycol (E1520) pro ml Lösung zum Einnehmen.

ALGS: Die Anwendung einer Livmarli-Dosis von 380 µg/kg einmal täglich führt zu einer Propylenglycol-Exposition von bis zu 17 mg/kg/Tag.

PFIC: Die Anwendung einer Livmarli-Dosis von 285 µg/kg zweimal täglich führt zu einer Propylenglycol-Exposition von bis zu 26 mg/kg/Tag, und eine Livmarli-Dosis von 570 µg/kg zweimal täglich führt zu einer Propylenglycol-Exposition von bis zu 50 mg/kg/Tag.

Bei der Beurteilung des potentiellen Toxizitätsrisikos von Propylenglycol sollte die Gesamtmenge an Propylenglycol in allen Arzneimitteln und Nahrungsergänzungsmitteln, einschließlich Livmarli Lösung zum Einnehmen, berücksichtigt werden, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Fähigkeit, Propylenglycol zu metabolisieren oder auszuscheiden (z. B. bei Patienten unter 5 Jahren oder Patienten mit reduzierter Nieren- oder Leberfunktion) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3). Die gleichzeitige Verabreichung mit einem Substrat für Alkoholdehydrogenase wie Ethanol kann das Risiko einer Propylenglycol-Toxizität erhöhen.

Zu den unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit einer möglichen Propylenglycol-Toxizität gehören z. B.: Hyperosmolarität (mit oder ohne Laktatazidose), Nierenfunktionsstörung (akute tubuläre Nekrose), akutes Nierenversagen; Kardiotoxizität (Arrhythmie, Hypotonie); Depression des Zentralnervensystems (Depression, Koma, Krampfanfälle), Atemdepression, Dyspnoe; Leberfunktionsstörung; hämolytische Reaktion (intravaskuläre Hämolyse) und Hämoglobinurie; Multiorganversagen. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer möglichen Propylenglycol-Toxizität überwacht werden.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In-vitro-Studien zeigen, dass Maralixibat ein OATP2B1-Inhibitor ist. Eine Abnahme der oralen Resorption von OATP2B1-Substraten (z. B. Fluvastatin oder Rosuvastatin) aufgrund der OATP2B1-Hemmung im Gastrointestinaltrakt kann nicht ausgeschlossen werden. Eine Überwachung der Wirkung von OATP2B1-Substraten ist ggf. zu erwägen.

In-vitro-Studien zeigen, dass Maralixibat auch ein CYP3A4-Inhibitor ist. Ein Anstieg der Plasmakonzentration von CYP3A4-Substraten (z. B. Midazolam, Simvastatin) kann daher nicht ausgeschlossen werden, und bei gleichzeitiger Verabreichung solcher Substanzen ist Vorsicht geboten.

Als Inhibitor der Gallensäureresorption wurde Maralixibat in Bezug auf das Interaktionspotenzial mit der Gallensäure Ursodeoxycholsäure (UDCA) nicht umfassend beurteilt.

Maralixibat wird zu einem minimalen Teil resorbiert, nicht in relevantem Ausmaß metabolisiert und ist kein Substrat von aktiven Substanztransportern; daher sind keine anderen Arzneimittel bekannt, die den Zustand von Maralixibat bei gleichzeitiger Verabreichung beeinflussen.

Es ist nicht bekannt, dass Maralixibat bei Patienten andere Cytochrome P450 hemmt oder induziert; daher wird Maralixibat voraussichtlich die Disposition von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln nicht durch diese Mechanismen beeinflussen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Maralixibat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Es wird angenommen, dass Maralixibat keine Auswirkungen auf den Fötus während der Schwangerschaft hat, weil eine systemische Exposition durch Maralixibat vernachlässigbar ist. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Livmarli während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es wird angenommen, dass Maralixibat keine Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind hat, weil die systemische Exposition der stillenden Frau durch Maralixibat vernachlässigbar ist. Aufgrund des Propylenglycol-Gehalts sollte als Vorsichtsmaßnahme die Anwendung von Livmarli während der Stillzeit vorzugsweise vermieden werden.

Fertilität

Bisher liegen keine Erfahrungen zur Wirkung von Maralixibat auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität oder Reproduktion (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Livmarli hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Über 280 Patienten mit cholestatischen Lebererkrankungen im Alter von 1 Monat bis 24 Jahren wurden in verblindeten und offenen klinischen Studien mit Maralixibat behandelt, darunter 94 Patienten mit ALGS, die bis zu 5 Jahre lang behandelt wurden, und 134 Patienten mit PFIC, die bis zu 7 Jahre lang behandelt wurden.

Das Sicherheitsprofil von Maralixibat ist über alle Indikationen und Altersgruppen hinweg konsistent: Die häufigsten Nebenwirkungen bei ALGS-Patienten im Alter von über 12 Monaten waren Diarrhoe (36,0 %), gefolgt von Abdominalschmerz (29,1 %). In ähnlicher Weise waren Diarrhoe (27,7 %) und Abdominalschmerz (6,4 %) die häufigsten Nebenwirkungen bei PFIC-Patienten im Alter von über 12 Monaten. Die häufigste Nebenwirkung bei ALGS-Patienten im Alter von unter 12 Monaten war Diarrhoe (20,0 %). Auch bei PFIC-Patienten im Alter von unter 12 Monaten war Diarrhoe (23,5 %) die häufigste Nebenwirkung.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Bei ALGS basiert das Sicherheitsprofil von Maralixibat auf einer gepoolten Analyse von Daten aus 5 klinischen Studien an Patienten (n = 86) im Alter von 1 bis 17 Jahren (medianes Alter 5 Jahre); die mediane Expositionsdauer betrug 2,5 Jahre (Spanne: 1 Tag bis 5,5 Jahre).

Bei PFIC basiert das Sicherheitsprofil in erster Linie auf der Analyse der doppelblinden, placebokontrollierten Daten aus der zulassungsrelevanten PFIC-Studie und der offenen Verlängerungsstudie (n = 93, wobei 88 Patienten mit der empfohlenen Maralixibat-Dosis behandelt wurden). Die mit Maralixibat behandelten Patienten waren zwischen 1 und 17 Jahre alt (medianes Alter 4 Jahre); die mediane Expositionsdauer betrug 83,5 Wochen (Spanne: 1,7 bis 177,1 Wochen). In einer klinischen Phase-2-Studie (LUM001-501) und einer offenen Langzeit-Nachbeobachtungsstudie (MRX-800; Gesamtdauer der Exposition bis zu 7 Jahre) wurden zusätzliche Erkenntnisse über die Langzeitsicherheit von Maralixibat in niedrigeren Dosen ($\geq 266 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$) gewonnen.

In der Altersgruppe unter 1 Jahr wurden 17 Patienten mit ALGS und 10 Patienten mit PFIC mit den empfohlenen Dosen von Maralixibat behandelt (siehe Abschnitt 5.1).

Table 3 enthält die gemeldeten Nebenwirkungen aus diesen Analysen.

Die Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Maralixibat behandelt wurden, sind nachstehend gemäß MedDRA (Systemorganklassen und Häufigkeit) aufgelistet. Die Häufigkeitskategorien sind folgendermaßen definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3: Nebenwirkungen bei ALGS- und PFIC-Patienten

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhoe
		Abdominalschmerz
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	ALT und AST erhöht

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Alle gemeldeten Diarrhoe-Fälle waren leicht bis mittelschwer; bei 1 ALGS-Patienten wurde Abdominalschmerz als schwere Nebenwirkung gemeldet. Die Nebenwirkungen Diarrhoe und Abdominalschmerz waren in keinem Fall schwerwiegend. Die Zeit bis zum Auftreten von Diarrhoe und Abdominalschmerz lag in den meisten Fällen innerhalb des ersten Behandlungsmonats. Sowohl bei ALGS als auch bei PFIC betrug die mediane Dauer von Diarrhoe- und Abdominalschmerz-

Episoden weniger als 1 Woche. Bezüglich Diarrhoe oder Abdominalschmerz wurde keine Dosis-Wirkungs-Beziehung beobachtet. Bei 4 der ALGS-Patienten (4,7 %) und 3 der PFIC-Patienten (6,4 %) wurde die Behandlung unterbrochen oder die Dosis reduziert, aufgrund von gastrointestinalen Nebenwirkungen, was zur Besserung oder zum Abklingen der Nebenwirkungen führte. Bei einem PFIC-Patienten (2,1 %) mit leichter Diarrhoe wurde die Behandlung abgebrochen; ansonsten setzte kein Patient Livmarli aufgrund gastrointestinaler Nebenwirkungen ab.

Wenn Diarrhoe und/oder Abdominalschmerz anhalten und keine andere Ätiologie vorliegt, ist eine Unterbrechung der Verabreichung von Livmarli oder eine Dosisreduktion zu erwägen. Der Patient muss auf eine Dehydratation überwacht und sofort behandelt werden. Wenn die Verabreichung von Livmarli unterbrochen wurde, kann die Behandlung entsprechend der Verträglichkeit wieder aufgenommen werden, sobald sich die Diarrhoe oder der Abdominalschmerz gebessert haben (siehe Abschnitt 4.2).

Erhöhungen von ALT und AST, die teilweise mit einem Anstieg des Bilirubins einhergingen, waren meist vorübergehender Natur und leicht oder mittelstark ausgeprägt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Maralixibat wird zu einem minimalen Anteil im Gastrointestinaltrakt resorbiert und es ist nicht zu erwarten, dass eine Überdosierung zu hohen Plasmakonzentrationen des Wirkstoffs führt. Bei gesunden Erwachsenen hatte die Verabreichung von Einzeldosen bis zu 500 mg (etwa das 18-fache der empfohlenen Dosis) keinerlei unerwünschte Folgen.

Livmarli enthält Propylenglycol; eine Überdosierung kann zu einer Überdosierung von Propylenglycol führen (siehe Abschnitt 4.4).

Im Falle einer Überdosis sind allgemeine unterstützende Maßnahmen zu ergreifen und der Patient ist auf Anzeichen und Symptome einer Propylenglycol-Toxizität zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4). Im Fall einer Überdosierung kann Propylenglycol mittels Dialyse aus dem Körper entfernt werden.“

Aus der Fachinformation (Abschnitt 4.2) ergibt sich für die Qualifikation der behandelnden Ärztinnen und Ärzte die Empfehlung, dass nur mit der Behandlung von cholestatischen Lebererkrankungen erfahrene Ärzte eine Behandlung mit Maralixibat einleiten und überwachen sollten. Es ergeben sich keine besonderen Anforderungen zur durchzuführenden Diagnostik, der Infrastruktur oder der Behandlungsdauer. Für Details zu Risiko-Minimierungs-Maßnahmen siehe Abschnitt 3.4.4..

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Das Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht mit eingeschränkter ärztlicher Verschreibung (siehe Abschnitt 3.4.1).[1]

Im European Public Assessment Report für Maralixibat wird unter den Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen aufgeführt [2]:

- Verschreibungspflicht
- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Für weitere Maßnahmen zum sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels wird auf den folgenden Abschnitt 3.4.3 verwiesen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im European Public Assessment Report für Maralixibat wird unter den Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels auf folgende Maßnahmen verwiesen:

- Risk Management Plan (Details siehe Abschnitt 3.4.4)

Basierend auf den Anforderungen der EMA wurden keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung veranlasst.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Risk-Management-Plan (RMP), der Bestandteil der Zulassung ist, beschreibt die Aktivitäten des pharmazeutischen Unternehmers, um die Risiken bei der Anwendung von Maralixibat zu minimieren und einen bestimmungsgemäßen Gebrauch zu sichern.

Der EPAR legt fest, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durchführt.[2] Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).[2]

Folgende Anforderungen wurden festgelegt als Aktivitäten des pharmazeutischen Unternehmens, um die Risiken bei der Anwendung von Maralixibat zu minimieren und einen

bestimmungsgemäßen Gebrauch zu sichern. Bei seiner Bewertung kam der CHMP zu dem Schluss, dass keine Risiko-Minimierungs-Maßnahmen notwendig sind, die über Hinweise in der Fach- und Patienten-Gebrauchsinformation und die Routine Pharmakovigilanz hinausgehen.[2]

Zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“) sind in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans folgende Risiken beschrieben, auf die auch im European Public Assessment Report (EPAR) [2] verwiesen wird:

Tabelle 3-18: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)
Bedeutende identifizierte Risiken		
keine	-	-
Bedeutende potentielle Risiken		
Hepatotoxizität	<p>Routine Risikominimierung: SmPC Abschnitt 4.4 Packungsbeilage Abschnitt 2 Bei Patienten mit erhöhten Leberfunktionstests wird eine Überwachung gemäß der üblichen Praxis empfohlen. Eingeschränkte Verschreibungspflicht</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: keine</p>	<p>Routineaktivitäten: keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>Studien: MRX-803 (bisher: MRX-311)</p> <p>Einreichung jährlicher Updates jeglicher neuer Information hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit von Maralixibat.</p> <p>MRX-800 (finaler CSR: Q1 2025) MRX-801 (finaler CSR: Q2 2025) MRX-503 (finaler CSR: Q2 2025) MRX-502, MRX-503, MRX 800, MRX-801 (finaler CSR: Q2 2025)</p>
Medikationsfehler aufgrund falscher Dosierung (PFIC-Patienten)	<p>Routine Risikominimierung: SmPC Abschnitt 4.2 Packungsbeilage Abschnitt 3</p> <p>Eingeschränkte Verschreibungspflicht</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Lehrmaterial: - Dosierungsanleitung - Patientenbroschüre</p>	<p>Routineaktivitäten: keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>Studien: MRX-803 (bisher: MRX-311)</p>

Fehlende Information		
Langzeitsicherheit	<p>Routine Risikominimierung: Eingeschränkte Verschreibungspflicht</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: keine</p>	<p>Routineaktivitäten: keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>Studien: MRX-803 (bisher: MRX-311)</p> <p>Einreichung jährlicher Updates jeglicher neuer Information hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit von Maralixibat.</p> <p>MRX-800 (finaler CSR: Q1 2025) MRX-801 (finaler CSR: Q2 2025) MRX-503 (finaler CSR: Q2 2025) MRX-502, MRX-503, MRX 800, MRX-801 (finaler CSR: Q2 2025)</p>
Langzeitsicherheit der chronischen Exposition gegenüber Propylenglykol bei PFIC-Patienten	<p>Routine Risikominimierung: SmPC Abschnitt 4.2, 4.4, 4.6, und 4.9 Packungsbeilage Abschnitt 2</p> <p>Eingeschränkte Verschreibungspflicht</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: keine</p>	<p>Routineaktivitäten keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: MRX-803 (bisher: MRX-311)</p>

Das CHMP war der Meinung, dass folgende zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen benötigt werden, um zusätzlich zur Routine Pharmakovigilanz einige der Sicherheitsbedenken weiter zu untersuchen [2]: Da dies eine Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Zur weitergehenden Beurteilung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit von Maralixibat bei der Behandlung von cholestatischem Pruritus bei Patienten mit Alagille-Syndrom (ALGS) und bei der Behandlung von Patienten mit PFIC wird der MAH die Studie LEAP (MRX-803) entsprechend dem vereinbarten Prüfplan durchführen und die Ergebnisse einreichen.	Jährlich (im Rahmen der jährlichen Neubewertung)
Zur Gewährleistung einer angemessenen Überwachung der Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Maralixibat bei der Behandlung von Patienten mit Alagille-Syndrom (ALGS) wird der MAH jährlich aktualisierte Informationen über alle neuen Erkenntnisse zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Maralixibat vorlegen.	Jährlich (im Rahmen der jährlichen Neubewertung)

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die dargestellten Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation oder dem Risk-Management-Plan abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bekannt.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung beruhen entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA auf den Informationen aus der Fachinformation, dem EPAR der EMA sowie den darin enthaltenen Informationen zum Risk-Management-Plan, der für die Überwachung der Behandlung mit Maralixibat implementiert ist. Darüber hinaus wurden die Webseiten der EMA (<http://www.ema.europa.eu/ema/>) und des BfArM (<http://www.bfarm.de/>) auf Informationen zu Maralixibat durchsucht.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Mirum Pharmaceuticals International B.V. SmPC ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS - Maralixibat (Livmarli) [online]. 06.2024. [Aufgerufen am 08.07.2024]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240628163128/anx_163128_de.pdf.
2. European Medicines Agency (EMA) / CHMP. EPAR Maralixibat [online]. 2024. [Aufgerufen am 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.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	keine	n.a.	n.a.
n.a. = nicht anwendbar			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation zu Maralixibat ist 06.2024.[1]

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

In der Fachinformation zu Maralixibat ist zu dessen Anwendung keine zwingend erforderliche ärztliche Leistung vorgesehen, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.[1]

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Es wurde der EBM Gesamt - Stand 3. Quartal 2024 verwendet.[2]

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Mirum Pharmaceuticals International B.V. SmPC ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS - Maralixibat (Livmarli) [online]. 06.2024. [Aufgerufen am 08.07.2024]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240628163128/anx_163128_de.pdf.

2. KBV. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) [online]. 7.2024. [Aufgerufen am 05.07.2024]. URL: <https://www.kbv.de/html/ebm.php>.