

# Maralixibat (progressive familiäre intrahepatische Cholestase)

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

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the 11th, 12th, and 13th segments from the left.

## DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: G24-19

Version: 1.0

Stand: 30.10.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1877

DOI: 10.60584/G24-19

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Maralixibat (progressive familiäre intrahepatische Cholestase) – Bewertung gemäß § 35a  
Abs. 1 Satz 11 SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

01.08.2024

## Interne Projektnummer

G24-19

## DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/G24-19>

## Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Siegburger Str. 237  
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Maralixibat (progressive familiäre intrahepatische Cholestase); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/G24-19>.

### **Schlagwörter**

Maralixibat, Cholestase – progressive familiäre intrahepatische, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

### **Keywords**

Maralixibat, Cholestasis – progressive familial intrahepatic, Health Care Costs, Epidemiology

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

Für die vorliegende Dossierbewertung wurde keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen eingebunden.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Mandy Kromp
- Anja Schwalm
- Corinna ten Thoren
- Frank Weber
- Carolin Weigel

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Anwendungsgebiet.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Verlauf des Projekts.....</b>	<b>1</b>
<b>1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Nutzenbewertung und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....</b>	<b>3</b>
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie .....</b>	<b>4</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch         bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>4</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	4
3.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	4
3.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU.....	7
3.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten .....	11
3.1.2.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	11
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)..</b>	<b>11</b>
3.2.1 Behandlungsdauer.....	11
3.2.2 Verbrauch .....	12
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels .....	12
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	12
3.2.5 Jahrestherapiekosten .....	12
3.2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung.....	13
3.2.7 Versorgungsanteile.....	14
<b>4 Literatur .....</b>	<b>15</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	4
Tabelle 2: Vergleich der mittleren (transplantationsfreien) Überlebenszeiten des pU mit denen aus den eigenen Berechnungen .....	9
Tabelle 3: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	11
Tabelle 4: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	13

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BSEP	Bile Salt Export Pump (Gallensalzexportpumpe)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KG	Körpergewicht
KM	Kaplan-Meier
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PFIC	progressive familiäre intrahepatische Cholestase
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch

## 1 Hintergrund

### 1.1 Anwendungsgebiet

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

### 1.2 Verlauf des Projekts

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

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

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

zu bewerten. Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.08.2024 übermittelt.

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

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

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

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

---

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



nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

## **2 Nutzenbewertung und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Ggf. werden vom G-BA außerdem Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung adressiert. Aus diesen Gründen sind die Bewertung des Zusatznutzens und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung nicht Gegenstand dieses Berichts.

### 3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

##### 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die PFIC stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Maralixibat [1]. Demnach wird Maralixibat angewendet zur Behandlung der PFIC bei Patientinnen und Patienten ab dem Alter von 3 Monaten.

##### 3.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

###### 3.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der GKV über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden. Der pU orientiert sich dabei an dem vorherigen Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Odevixibat im Jahr 2021 im vergleichbaren Anwendungsgebiet [2-4].

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

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil (%)	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Inzidenz der PFIC pro Lebendgeburten (1:100 000 bis 1:50 000) im Jahr 2023	–	7–14
2	mittlere Lebenserwartung der PFIC ohne Lebertransplantation	13,11 bis 14,16 Jahre	
3	Prävalenz der PFIC (Inzidenz * mittlere Lebenserwartung)	–	92–198
4	ohne Patientinnen und Patienten mit PFIC2 und BSEP3-Subtyp	21 %	82–182
5	ohne Patientinnen und Patienten mit chirurgischer Gallendiversion	32,24 %	56–123
6	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	87,3 %	49–107

BSEP: Gallensalzexportpumpe; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PFIC: progressive familiäre intrahepatische Cholestase; pU: pharmazeutischer Unternehmer

##### Schritt 1: Inzidenz der PFIC pro Lebendgeburten

Der pU führt seinen Angaben nach eine Literaturrecherche als Handsuche in MEDLINE (PubMed) durch. Hierbei identifiziert er 5 internationale Publikationen, in denen eine Spanne für die Inzidenz pro Lebendgeburten von 1:100 000 bis 1:50 000 berichtet wird [5-9].

Der pU überträgt die Spanne von 1:100 000 bis 1:50 000 für die Inzidenz der PFIC pro Lebendgeburten auf die gerundete Anzahl der Lebendgeburten in Deutschland im Jahr 2023 (N = 693 000) gemäß der Angabe des Statistischen Bundesamtes [10] und berechnet so eine Inzidenz von 7 bis 14 Patientinnen und Patienten mit PFIC für das Jahr 2023 in Deutschland.

## **Schritt 2: mittlere Lebenserwartung der PFIC ohne Lebertransplantation**

Da der pU zur Prävalenz von PFIC für Deutschland aus der Literatur keine Angaben entnehmen konnte, schätzt er die Prävalenz über die Multiplikation der Inzidenz aus Schritt 1 mit der durchschnittlichen Lebenserwartung von Betroffenen.

Dafür bestimmt der pU mithilfe von 3 Publikationen zunächst das transplantationsfreie Überleben für Patientinnen und Patienten mit den PFIC-Subtypen PFIC1, PFIC2 und PFIC3 und bildet so, nach seinen Angaben, den natürlichen Verlauf der Erkrankung ab [11-13].

Für die Bestimmung der transplantationsfreien Überlebenszeiten der PFIC1- und PFIC2-Subtypen zieht der pU Daten des NAPPED-Konsortiums heran [12,13]. Die Überlebenszeit für den Subtyp PFIC1 entnimmt der pU der retrospektiven Kohortenstudie von van Wessel et al. aus dem Jahr 2021, in der 130 Patientinnen und Patienten mit PFIC1 im Median 4,2 Jahre beobachtet wurden [12]. In der retrospektiven Kohortenanalyse von van Wessel et al. aus dem Jahr 2020 wiederum wurden 264 Patientinnen und Patienten mit PFIC2 (kategorisiert nach Genotyp-Schweregrad Gallensalzexportpumpe [BSEP]1 bis BSEP3) im Median 4,1 Jahre beobachtet [13]. Der Publikation von Gonzales et al. [11] entnimmt der pU transplantationsfreie Überlebenszeiten für 38 zwischen 1986 und 2021 retrospektiv in eine Kohorte eingeschlossene Patientinnen und Patienten mit PFIC3, getrennt für die Genotyp-Schweregrade mild (N = 20), moderat (N = 7) oder schwer (N = 11).

Der pU gibt an, für alle Subtypen bzw. Genotyp-Schweregrade mittels Exponentialfunktion das transplantationsfreie Überleben bis zu einem Alter von einschließlich 100 Jahren fortzuschreiben. Ferner gibt der pU an, auf Basis dessen mithilfe der Berechnung des halben Integrals über die als Exponentialfunktion geschätzte Überlebensfunktion die mittlere transplantationsfreie Überlebenszeit für alle Subtypen zu schätzen. Im Fall der Subtypen PFIC2 und PFIC3 werden laut pU jeweils 3 Kaplan-Meier(KM)-Überlebenszeitkurven für die jeweiligen Genotyp-Schweregrade (BSEP1 bis BSEP3 bei PFIC2 bzw. mild, moderat oder schwer bei PFIC3) einzeln digitalisiert und die laut pU aus den halben Integralen der Kurven abgelesenen mittleren Überlebenszeiten mittels bekannter Werte für die Verteilung der einzelnen Genotyp-Schweregrade im jeweiligen Subtyp aus den Publikationen [11,13] gewichtet.

Für die einzelnen Subtypen ermittelt der pU auf diesem Weg mittlere transplantationsfreie Überlebenszeiten von 13,47 (PFIC1), 11,11 (PFIC2) bzw. 18,70 Jahren (PFIC3).

Für die anschließende Bestimmung der Anteile der Subtypen PFIC1 bis PFIC3 an der PFIC-Grundgesamtheit zieht der pU die systematische Übersichtsarbeit Baker et al. aus dem Jahr 2019 [5] heran und ermittelt 3 Spannen für die in der Publikation beschriebenen Anteile. Der pU wendet dann das Verfahren der Normalisierung so auf die 3 angegebenen Spannen an, dass die Anteile der PFIC-Subtypen jeweils in der minimalen und maximalen Spanne über alle Subtypen hinweg 100 % ergeben.

Schließlich multipliziert der pU die o. g. mittleren transplantationsfreien Überlebenszeiten der Subtypen mit den Unter- und Obergrenzen der auf 100 % normalisierten Spannen für die Anteile an der PFIC-Grundgesamtheit und erhält nach Addition der jeweiligen Unter- und Obergrenzen der Subtypen eine mittlere transplantationsfreie Überlebenszeitspanne der PFIC von 13,11 bis 14,16 Jahren.

### **Schritt 3: Prävalenz der PFIC**

Zur Bestimmung der prävalenten Patientinnen und Patienten mit PFIC multipliziert der pU die mittlere transplantationsfreie Überlebenszeitspanne (Schritt 2) mit der Inzidenz pro Lebendgeburten aus dem Jahr 2023 (Schritt 1).

In seiner Herleitung der prävalenten Patientinnen und Patienten berücksichtigt der pU dabei laut seinen Angaben wegen der bestehenden Unsicherheiten nicht gesondert, dass Maralixibat erst ab einem Alter von 3 Monaten zugelassen ist [1].

Auf Basis der in Schritt 1 ermittelten Inzidenz von 7 bis 14 Patientinnen und Patienten mit PFIC pro Jahr und einer in Schritt 2 geschätzten mittleren transplantationsfreien Überlebenszeitspanne von 13,11 bis 14,16 Jahren ermittelt der pU eine Anzahl von 92 bis 198 prävalente Patientinnen und Patienten mit PFIC.

### **Schritt 4: Anteil der Patientinnen und Patienten ohne PFIC2 und BSEP3-Subtyp**

Dem Abschnitt 4.4. der Fachinformation [1] entnimmt der pU, dass Patientinnen und Patienten mit PFIC2, die ein vollständiges Fehlen oder eine mangelnde Funktion des Proteins der Gallensalzexportpumpe (BSEP) aufweisen (d. h. Patientinnen und Patienten mit dem BSEP3-Subtyp von PFIC2), nicht auf die Behandlung mit Maralixibat ansprechen. Aufgrund dessen bestimmt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit dem BSEP3-Subtyp und PFIC2 und zieht diese vom Ergebnis aus Schritt 3 ab.

Die Ableitung des Anteils an Patientinnen und Patienten mit PFIC2 und BSEP3-Subtyp erfolgt über 2 Schritte. Aus der systematischen Übersichtsarbeit Baker et al. aus dem Jahr 2019 [5] ermittelt der pU zuerst die Spanne der in der Literatur beschriebenen Anteile der Subtypen PFIC1 bis PFIC3 an der PFIC-Grundgesamtheit. Für PFIC2 beträgt die Spanne 38 bis 91 %. Der pU wendet dann seinen Angaben zufolge das Verfahren der Normalisierung derart auf die 3 angegebenen Spannen an, dass die PFIC-Subtypen entsprechend den Anteil-Ausgangswerten

jeweils in der minimalen und maximalen Spanne über alle Subtypen hinweg 100 % ergeben. Für PFIC2 ermittelt der pU so einen Anteil von 51 bis 57 % in der auf 100 % normalisierten Spanne.

Für die anschließende Bestimmung des Anteils des BSEP3-Subtyps zieht der pU erneut Daten des NAPPED-Konsortiums aus der Studie von van Wessel et al. 2020 heran (siehe Schritt 2) [13]. Hier beträgt der Anteil des BSEP3-Subtyps an PFIC2 laut pU etwa 21 %. Der pU zieht die Zahl der Patientinnen und Patienten mit PFIC2 und BSEP3-Subtyp von Schritt 3 ab und ermittelt so eine Anzahl von 82 bis 182 PFIC-Patientinnen und -Patienten ohne BSEP3-Subtyp von PFIC2.

### **Schritt 5: Anteil der Patientinnen und Patienten mit PFIC und chirurgischen Gallendiversion**

Der pU greift zur Bestimmung des mittleren Anteils von Patientinnen und Patienten mit PFIC und chirurgischen Gallendiversion auf den im Dossier zum vorherigen Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Odevixibat im Jahr 2021 im selben Anwendungsgebiet [2] beschriebenen Anteil von 32,24 % für die Patientinnen und Patienten mit einer chirurgischen Gallendiversion zurück.

### **Schritt 6: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 87,3 % im Jahr 2022 [14] ermittelt der pU eine Anzahl von 49 bis 107 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

#### **3.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind unsicher und in der Gesamtschau unterschätzt. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

#### **Zu Schritt 1: neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten mit PFIC im Jahr 2023**

Es ist anzumerken, dass die Angaben zur Inzidenz in Schritt 1 Sekundärliteratur entnommen wurden, in der die Inzidenzangaben lediglich als Schätzung, ohne Verweis auf eine Primärquelle ausgewiesen werden. Dieses Vorgehen führt zu Unsicherheit, ist jedoch aufgrund der fehlenden Daten im Anwendungsgebiet nachvollziehbar.

#### **Zu Schritt 2 und 3: mittlere Lebenserwartung ohne Lebertransplantation und Prävalenz der PFIC**

Für die Schätzung der mittleren transplantationsfreien Überlebenszeit von Patientinnen und Patienten mit PFIC berücksichtigt der pU die Kritikpunkte im Beschluss zum vorherigen Verfahren von Odevixibat [3,4]. Anstelle der Annahme einer pauschalen durchschnittlichen Lebenserwartung verwendet der pU im vorliegenden Dossier KM-Überlebenszeitkurven für die 3 Subtypen PFIC1 bis PFIC3.

Auch wenn der pU die mittels WebPlotDigitizer (Version 4.6) erstellten und mit 2-parametrischen Exponentialfunktionen angepassten Abbildungen der KM-Analysen darstellt (inklusive der Formeln dieser 2-parametrischen Exponentialfunktionen), lassen sich die von ihm geschätzten mittleren Überlebenszeiten nicht in Gänze nachvollziehen. Gründe hierfür sind, dass zum einen die vom pU mittels WebPlotDigitizer ausgelesenen KM-Kurven lediglich in grafischer Form vorliegen (es fehlt also beispielsweise eine tabellarische Darstellung der Koordinaten der ausgelesenen Punkte auf den KM-Kurven). Zum anderen ergeben sich basierend auf den vom pU angegebenen 2-parametrischen Exponentialfunktionen andere Werte für die mittleren Überlebenszeiten. Ferner geht der pU bei der Anpassung der 2-parametrischen Exponentialfunktionen nicht sachgerecht vor, wie im Folgenden näher erläutert wird. Jede der 2-parametrischen Exponentialfunktionen wurde vom pU vermutlich ermittelt, indem eine lineare Regression für die logarithmierten y-Koordinaten der mittels WebPlotDigitizer ausgelesenen Punkte der zugehörigen KM-Kurve auf die x-Koordinaten dieser Punkte durchgeführt wurde, gefolgt von einer Rücktransformation der sich ergebenden Regressionsgleichung durch die Standard-Exponentialfunktion ( $f(x) = e^x$ ). Nicht sachgerecht ist dabei, dass jedes dieser Regressionsmodelle anscheinend einen Intercept enthielt, dieser also geschätzt wurde. Auch wenn dieses Vorgehen bei Regressionsmodellen (im Allgemeinen) in der Regel korrekt ist, so ist hier abweichend von diesem Regelfall ein anderes Vorgehen nötig: Nur wenn der Intercept gleich Null ist, verläuft die rücktransformierte Regressionsgleichung durch den Punkt ( $x = 0 \mid y = 1$ ), was eine grundlegende Voraussetzung für eine Überlebensfunktion einer Verteilung auf den positiven Zahlen ist. Die Regressionsmodelle sind daher so anzupassen, dass der Intercept dabei auf den Wert Null gesetzt (also nicht geschätzt) wird.

Auf Grundlage der Angaben des pU wurde eine eigene Berechnung vorgenommen, um die Herleitung der mittleren Überlebenszeiten und deren Auswirkungen auf die Patientenzahlen besser bewerten zu können und korrigierte Werte für diese zu ermitteln. Es wurden – größtenteils analog zum Vorgehen des pU – die KM-Kurven der Originalpublikationen [11-13] unter Verwendung des WebPlotDigitizers (Version 4.8) [15] digitalisiert, im Anschluss mithilfe des Statistikprogramms R (Version 4.4.1) [16] aus diesen ausgelesenen Punkten Regressionsgleichungen ohne Intercept geschätzt und schließlich die mittleren Überlebenszeiten für die einzelnen Subtypen durch (analytische) Integration (im x-Achsenbereich von 0 bis 100) über die rücktransformierten Regressionsgleichungen (d. h. die 1-parametrischen Exponentialfunktionen) berechnet (siehe Tabelle 2). Für die Subtypen PFIC2 und PFIC3 wurde dabei eine Gewichtung hinsichtlich der Werte für die Verteilung der einzelnen Genotyp-Schweregrade im Subtyp (BSEP1 bis BSEP3 bei PFIC2 bzw. mild, moderat und schwer bei PFIC3) aus den Publikationen [11,13] vorgenommen.

Tabelle 2: Vergleich der mittleren (transplantationsfreien) Überlebenszeiten des pU mit denen aus den eigenen Berechnungen

PFIC-Subtyp	Angabe des pU	Eigene Berechnung analog zum Vorgehen des pU, jedoch mit Intercept = 0
PFIC1	13,47 Jahre	18,26 Jahre <sup>a</sup>
PFIC2 <sup>b</sup>	11,11 Jahre	13,44 Jahre <sup>c</sup>
PFIC3 <sup>d</sup>	18,70 Jahre	41,50 Jahre <sup>e</sup>
PFIC gesamt <sup>f</sup>	13,11 bis 14,16 Jahre	20,87 bis 24,45 Jahre

a. eigens berechnete (1-parametrig) Exponentialfunktion:  $f(x) = e^{-0,055 \cdot x}$   
 b. mit den Genotyp-Schweregraden BSEP1 bis BSEP3  
 c. eigens berechnete (1-parametrig) Exponentialfunktionen:  
 BSEP1:  $f(x) = e^{-0,047 \cdot x}$ ,  
 BSEP2:  $f(x) = e^{-0,082 \cdot x}$ ,  
 BSEP3:  $f(x) = e^{-0,143 \cdot x}$   
 d. mit den Genotyp-Schweregraden mild, moderat und schwer  
 e. eigens berechnete (1-parametrig) Exponentialfunktionen:  
 mild:  $f(x) = e^{-0,011 \cdot x}$ ,  
 moderat:  $f(x) = e^{-0,019 \cdot x}$ ,  
 schwer:  $f(x) = e^{-0,176 \cdot x}$   
 f. berechnet aus den auf 100 % normalisierten Spannen für die Anteile an der PFIC-Grundgesamtheit und den mittleren transplantationsfreien Überlebenszeiten der jeweiligen Subtypen  
 BSEP: Gallensalzexportpumpe; PFIC: progressive familiäre intrahepatische Cholestase; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Auf Basis der eigenen Berechnungen ergeben sich somit höhere mittlere Überlebenszeiten.

Die Anwendung halber Integrale durch den pU ist methodisch nicht nachvollziehbar, da es sich bei der mittleren Überlebenszeit um das ganze Integral bzw. die gesamte Fläche unter der Überlebenszeitkurve handelt.

Aufgrund der genannten methodischen Schwächen ist auf Basis der vom pU vorgelegten Publikationen [11-13] von einer deutlichen Unterschätzung der Obergrenze der Patientenzahl auszugehen. Hierzu ist allerdings einschränkend anzumerken, dass die Fortschreibung des transplantationsfreien Überlebens bis zu einem Alter von einschließlich 100 Jahren mittels Exponentialfunktion für alle Subtypen bzw. Genotyp-Schweregrade mit Unsicherheit behaftet ist, da sich die zugrunde liegenden Studien nur auf einen verhältnismäßig kurzen Beobachtungszeitraum sowie auf verhältnismäßig wenige Patientinnen und Patienten beziehen.

In seiner Tabelle zur Spannenbildung für die mittlere transplantationsfreie Überlebenszeit präsentiert der pU fehlerhafte Werte für die aus der Publikation Baker et al. [5] abgeleitete Spanne der Anteilswerte für die PFIC3. Der Publikation zufolge beträgt die Spanne 28,0 % bis 37,5 % [5] und nicht, wie vom pU angegeben, 27 % bis 30 %. Das führt im Rahmen der durchgeführten Normalisierung zu leicht veränderten Anteilswerten der 3 PFIC-Typen und hat



in den nachfolgenden Berechnungen Auswirkungen auf die mittlere Überlebenszeit und die Patientenzahlen.

#### **Zu Schritt 4: Anteil der Patientinnen und Patienten mit PFIC2 und BSEP3-Subtyp**

Auf die fehlende Wirksamkeit von Maralixibat bei Patientinnen und Patienten mit PFIC2 und BSEP3-Subtyp wird in der Fachinformation [1] hingewiesen. Diese Patientinnen und Patienten bei der Ermittlung der Zielpopulation nicht zu berücksichtigen, ist aufgrund dessen plausibel.

Bei der Herleitung des pU zum Anteilswert der Patientinnen und Patienten mit PFIC2 und BSEP2-Subtyp geht der pU von einer auf 100 % normalisierten Spanne von 51 % bis 57 % für den Anteil der PFIC2 an der PFIC-Grundgesamtheit aus. Hierfür ergeben sich stattdessen 49 % bis 55 % (siehe zu Schritt 3). Zudem ist die Obergrenze von 182 Patientinnen und Patienten mit PFIC2 und BSEP3-Subtyp rechnerisch nicht nachvollziehbar.

#### **Zu Schritt 5: Anteil der Patientinnen und Patienten mit PFIC und chirurgischer Gallendiversion**

Die Gewinnung des Anteils für Patientinnen und Patienten mit PFIC und chirurgischer Gallendiversion (basierend auf dem Dossier zum vorherigen Verfahren) ist nicht in Gänze nachvollziehbar. Zudem ist nicht auszuschließen, dass auch Patientinnen und Patienten nach einer chirurgischen Gallendiversion für Maralixibat infrage kommen.

#### **Gesamtbewertung**

Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unterschätzt, da auf Basis der vom pU vorgelegten Publikationen [11-13] eine zu geringe mittlere Überlebenszeit und damit Prävalenz der PFIC geschätzt wurde.

Wenn man die Berechnung der mittleren transplantationsfreien Überlebenszeiten wie in zu Schritt 2 beschrieben durchführt, eine Spanne der Anteilswerte für PFIC3 von 28,0 % bis 37,5 % [5] ansetzt (hieraus ergeben sich folgende normalisierte Anteilswerte: 14 % bis 23 % für PFIC 1, 49 % bis 55 % für PFIC2 und 37 % bis 23 % für PFIC3) und den Annahmen des pU in den übrigen Berechnungsschritten folgt, ergeben sich 77 bis 177 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Die im Rahmen der Bewertung adressierten Unsicherheiten (siehe insbesondere zu Schritt 1, zu Schritt 2 und zu Schritt 5) bleiben bestehen.

#### **Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren**

Im vergleichbaren Anwendungsgebiet liegt bisher ein weiteres Verfahren vor: Odevixibat bei PFIC-Patientinnen und -Patienten ab 6 Monaten aus dem Jahr 2021 [3,4]. Im Beschluss zu Odevixibat wurde die Anzahl von ca. 40 bis 110 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation angesetzt, welche insgesamt als unsicher bewertet wurde [3,4]. Im Vergleich zu diesem Verfahren liegen die neu berechneten Patientenzahlen (77 bis 177) höher.

In der Herleitung der Zielpopulation von Odevixibat ist der pU bei der Berechnung der Prävalenz der PFIC von einem (maximalen) 30-jährigen transplantationsfreien Überleben ausgegangen und hat die Zielpopulation in einem Folgeschritt auf Patientinnen und Patienten ohne Lebertransplantation eingeschränkt. Im vorliegenden Verfahren hat der pU das mittlere transplantationsfreie Überleben differenziert nach den 3 PFIC-Subtypen sowie für die beiden Subtypen PFIC2 und PFIC3 zusätzlich differenziert nach Schweregraden zur Herleitung der Prävalenz herangezogen und dafür auf den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Lebertransplantation verzichtet. Dieses stellt insgesamt ein differenzierteres Vorgehen als bei der Herleitung der Patientenzahlen von Odevixibat dar.

### 3.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass u. a. basierend auf stabilen stationären Diagnosezahlen für den Diagnosecode Q44.- (Angeborene Fehlbildungen der Gallenblase, der Gallengänge und der Leber) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) [17] die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in den nächsten Jahren weitestgehend konstant bleibt.

### 3.1.2.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 3: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Maralixibat	Patientinnen und Patienten mit PFIC ab dem Alter von 3 Monaten	49–107	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind unterschätzt.

a. Angabe des pU  
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PFIC: progressive familiäre intrahepatische Cholestase

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

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

### 3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Maralixibat weichen geringfügig von der Fachinformation [1] ab: Laut Fachinformation wird Maralixibat 1- bis 2-mal täglich eingenommen [1], der pU gibt hingegen an, dass die Behandlung 2-mal täglich erfolgt. In seinen weiteren Berechnungen zur Ermittlung der Jahrestherapiekosten zieht der pU dann jedoch die korrekten Angaben aus der Fachinformation heran und berücksichtigt auch die 1-mal tägliche Gabe. Der pU geht von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel.

### 3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Maralixibat entsprechen der Fachinformation [1]. Der pU bezieht sich bei der Berechnung der Arzneimittelkosten auf die anfallenden Kosten im Rahmen der jeweiligen Erhaltungstherapie, da die PFIC eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf darstellt. Dies ist korrekt.

Der Verbrauch von Maralixibat richtet sich nach dem Körpergewicht (KG), wobei die Spanne zwischen 285 µg/kg KG 1-mal täglich (Anfangsdosis) bis 570 µg/kg KG 2-mal täglich beträgt, da die Dosis, falls klinisch angezeigt, je nach Verträglichkeit gesteigert werden kann. Der pU legt für Kinder im Alter von 3 Monaten ein durchschnittliches KG von 6 kg aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) des Robert Koch-Instituts (RKI) aus dem Jahr 2013 [18] bzw. für Erwachsene ein durchschnittliches KG von 77,7 kg gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [19] zugrunde.

Die Fachinformation beinhaltet eine Tabelle mit Dosierungsangaben in Volumina in Abhängigkeit vom KG, die der pU seiner Berechnung zugrunde legt. Dieser Tabelle zufolge liegt die tägliche Dosis von Maralixibat (1- bis 2-mal tägliche Gabe) in einer Spanne zwischen 0,2 ml, bei einem KG von 6 kg bis 7 kg (auf Basis von 285 µg/kg KG) und 3 ml, bei einem KG von  $\geq 50$  kg (auf Basis von 570 µg/kg KG). Das maximale Tagesdosisvolumen für Patientinnen und Patienten über 50 kg beträgt 6 ml (57 mg). Der pU ermittelt auf dieser Basis einen Verbrauch von 2,8 bzw. 73 Flaschen pro Jahr. Dies ist nachvollziehbar.

Der pU veranschlagt für seine Berechnungen Verwurf nur aufgrund der maximalen Haltbarkeit von 130 Tagen je Flasche nach Anbruch [1]. Dies ist nachvollziehbar.

### 3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Die Angaben des pU zu den Kosten von Maralixibat geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.06.2024 wieder.

### 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass der Fachinformation [1] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

### 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Maralixibat Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. pro Patient in Höhe von 77 628,46 € bei Kindern ab 3 Monaten bzw. 2 023 884,85 € bei Erwachsenen. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel.

### 3.2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 4: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Maralixibat	Patientinnen und Patienten mit PFIC ab dem Alter von 3 Monaten	77 628,46– 2 023 884,85	0	0	77 628,46– 2 023 884,85	Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel.

a. Angabe des pU

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PFIC: progressive familiäre intrahepatische Cholestase

### **3.2.7 Versorgungsanteile**

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Maralixibat. Auch wenn der pU einen mit der Zeit zunehmenden Versorgungsanteil erwartet, lässt sich seiner Angabe zufolge ein genauer Versorgungsanteil nicht quantifizieren. Der Einfluss von Patientenpräferenzen auf den Versorgungsanteil lässt sich laut pU derzeit ebenfalls nicht verlässlich abschätzen. Der pU verweist korrekt auf die Kontraindikationen gemäß Fachinformation von Maralixibat [1] hin und geht nicht davon aus, dass Kontraindikationen bezogen auf die Versorgungsanteile von Relevanz sein werden.

Der pU gibt außerdem an, dass Maralixibat überwiegend im ambulanten Sektor verordnet wird, auch wenn bei einem nicht unerheblichen Anteil der Patientinnen und Patienten aufgrund der Schwere des Krankheitsbildes auch stationäre Aufenthalte oder weitergehende Versorgung und Betreuung erfolgen.

#### 4 Literatur

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

1. Mirum Pharmaceuticals International. SmPC Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Maralixibat (Livmarli) [online]. 2024 [Zugriff: 08.07.2024]. URL: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240628163128/anx\\_163128\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240628163128/anx_163128_de.pdf).
2. Albireo. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Odevixibat (Bylvay), Modul 3 [online]. 2021 [Zugriff: 05.07.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/739/#dossier>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [Zugriff: 05.07.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5313/2022-03-03\\_AM-RL\\_XII\\_Odevixibat\\_D-725\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5313/2022-03-03_AM-RL_XII_Odevixibat_D-725_BAnz.pdf).
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [Zugriff: 05.07.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8324/2022-03-03\\_AM-RL\\_XII\\_Odevixibat\\_D-725\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8324/2022-03-03_AM-RL_XII_Odevixibat_D-725_TrG.pdf).
5. Baker A, Kerkar N, Todorova L et al. Systematic review of progressive familial intrahepatic cholestasis. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2019; 43(1): 20-36. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2018.07.010>.
6. Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. Orphanet J Rare Dis 2009; 4(1): 1. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-4-1>.
7. European Medicines Agency. Orphan Maintenance Assessment Report - Livmarli (maralixibat); Treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis EU/3/13/1216 [online]. 2024 [Zugriff: 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/livmarli-orphan-maintenance-assessment-report-ii-03-g_en.pdf).
8. Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2012; 36 Suppl 1: S26-35. [https://doi.org/10.1016/s2210-7401\(12\)70018-9](https://doi.org/10.1016/s2210-7401(12)70018-9).
9. Srivastava A. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. J Clin Exp Hepatol 2014; 4(1): 25-36. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2013.10.005>.

10. Statistisches Bundesamt. Daten der Lebendgeborenen, Totgeborenen, Gestorbenen und der Gestorbenen im 1. Lebensjahr [online]. 2024 [Zugriff: 24.06.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/lebendgeborene-gestorbene.html>.
11. Gonzales E, Gardin A, Almes M et al. Outcomes of 38 patients with PFIC3: Impact of genotype and of response to ursodeoxycholic acid therapy. JHEP Rep 2023; 5(10): 100844. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100844>.
12. van Wessel DBE, Thompson RJ, Gonzales E et al. Impact of Genotype, Serum Bile Acids, and Surgical Biliary Diversion on Native Liver Survival in FIC1 Deficiency. Hepatology 2021; 74(2): 892-906. <https://doi.org/10.1002/hep.31787>.
13. van Wessel DBE, Thompson RJ, Gonzales E et al. Genotype correlates with the natural history of severe bile salt export pump deficiency. J Hepatol 2020; 73(1): 84-93. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.02.007>.
14. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung 2005 bis 2022 - Kennzahlen und Faustformeln [online]. 2023 [Zugriff: 05.07.2024]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2023Bund\\_August\\_2023.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2023Bund_August_2023.pdf).
15. Automeris. WebPlotDigitizer Version 4 (Archived) [online]. 2024 [Zugriff: 11.10.2024]. URL: <https://automeris.io/v4/>.
16. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing [online]. 2024 [Zugriff: 15.10.2024]. URL: <https://www.R-project.org/>.
17. Statistisches Bundesamt. Krankenhauspatienten: Deutschland, Jahre, Geschlecht, Altersgruppen, Hauptdiagnose ICD-10 (1-3-Steller Hierarchie) [online]. 2024 [Zugriff: 06.09.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=table&code=23131-0002&bypass=true&levelindex=0&levelid=1719243599035#abreadcrumb>.
18. Robert Koch-Institut. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) [online]. 2013 [Zugriff: 05.07.2024]. URL: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3254/28jWMa04ZjppM.pdf?sequence=1>.
19. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg); Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht [online]. 2021 [Zugriff: 28.08.2024]. URL: <https://www.gbe-bund.de/>.