

Elafibranor (primär biliäre Cholangitis)

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 12th, 13th, and 14th segments from the left.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: G24-30

Version: 1.0

Stand: 10.01.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1916

DOI: 10.60584/G24-30

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Elafibranor (primär biliäre Cholangitis) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

15.10.2024

Interne Projektnummer

G24-30

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/G24-30>

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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Elafibranor (primär biliäre Cholangitis); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/G24-30>.

Schlagwörter

Elafibranor, Cholangitis, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords

Elafibranor, Cholangitis, Health Care Costs, Epidemiology

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Dorothee Ehlert
- Christiane Balg
- Stefan Kobza
- Anja Schwalm

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
1.1 Anwendungsgebiet.....	1
1.2 Verlauf des Projekts.....	1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	4
3.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU.....	7
3.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten	10
3.1.2.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	10
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)..	10
3.2.1 Behandlungsdauer.....	10
3.2.2 Verbrauch	10
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	11
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	11
3.2.5 Jahrestherapiekosten	11
3.2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung.....	12
3.2.7 Versorgungsanteile.....	13
4 Literatur	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	10
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
EASL	European Association for the Study of the Liver
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)
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
M2Q	gesicherte Diagnose in mindestens 2 Quartalen eines Kalenderjahres
PBC	primär biliäre Cholangitis
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
UDCA	Ursodeoxycholsäure
Zi	Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung

1 Hintergrund

1.1 Anwendungsgebiet

Elafibranor ist indiziert für die Behandlung der primär biliären Cholangitis (PBC) in Kombination mit Ursodeoxycholsäure (UDCA) bei Erwachsenen, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen, oder als Monotherapie bei Patientinnen und Patienten, die UDCA nicht vertragen.

1.2 Verlauf des Projekts

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

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 15.10.2024 übermittelt.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung einer/eines externen Sachverständigen (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis beinhalten. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

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

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

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. Über die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sowie über die Kosten der Therapie für die GKV beschließt der G-BA.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

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

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

2 Nutzenbewertung und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die primär biliäre Cholangitis (PBC) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Elafibranor [1]. Demnach wird Elafibranor angewendet zur Behandlung der PBC in Kombination mit Ursodeoxycholsäure (UDCA) bei Erwachsenen, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen, oder als Monotherapie bei Patientinnen und Patienten, die UDCA nicht vertragen.

3.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

3.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

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

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

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [% ^a]	Ergebnis (Personenzahl)
Ausgangsbasis	Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2024	–	83 445 000
1	Prävalenz der PBC	36,9 pro 100 000– 40,2 pro 100 000	30 791–33 545
2	Patientinnen und Patienten, die mit UDCA behandelt werden	80	24 633–26 836
3	Patientinnen und Patienten, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen oder die UDCA nicht vertragen	28–55	6897–14 760
4	GKV-Anteil	88,04	6072–12 995

a. sofern nicht abweichend angegeben
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PBC: primär biliäre Cholangitis; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UDCA: Ursodeoxycholsäure

Ausgangsbasis: Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2024

Der pU stützt sich als Ausgangsbasis auf die Schätzung der Bevölkerungszahl auf Basis des Zensus 2022 des Statistischen Bundesamts für den Stichtag 31.12.2023 [2] in Deutschland. Für das Jahr 2024 legt er diese Anzahl von 83 445 000 Personen zugrunde.

Schritt 1: Prävalenz der PBC

Für die Schätzung der Prävalenz der Patientinnen und Patienten mit PBC zieht der pU eine Spanne von 36,9 pro 100 000 bis 40,2 pro 100 000 Personen heran.

Die untere Grenze entnimmt der pU einer Publikation von Sebode et al. [3]. In der zugrunde liegenden Analyse wurde anhand von Daten von 8,1 Millionen Versicherten der Techniker Krankenkasse die Prävalenz zu der Codierung von K74.3 („Primäre biliäre Cholangitis“) gemäß Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10), jeweils für die Jahre 2011 bis 2014 ermittelt. Aufgreifkriterien der Analyse stellten neben einem durchgehenden Versicherungsstatus eine gesicherte ambulante oder stationäre Diagnose dar. Es wurden nur Fälle eingeschlossen, die eine Medikation erhielten. Diese musste auch im Folgejahr verordnet worden sein. Die Prävalenz der PBC in Deutschland wurde laut Autorinnen und Autoren anhand der Angaben zur Gesamtbevölkerung des Statistischen Bundesamts alters- und geschlechtsadjustiert bestimmt. Für das Jahr 2014 wird eine Prävalenz von 36,9 pro 100 000 Personen (95 %-Konfidenzintervall: [35,6 pro 100 000 Personen; 38,2 pro 100 000 Personen]) ausgewiesen. Der pU legt die Punktschätzung von 36,9 pro 100 000 Personen als untere Grenze zugrunde.

Für die Berechnung der oberen Grenze zieht der pU die S2k-Leitlinie Autoimmune Lebererkrankungen der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) aus dem Jahr 2017 hinzu [4]. Darin wird für PBC eine mögliche Prävalenzspanne von 1,91 bis 40,2 pro 100 000 Personen angegeben. Der pU stützt sich für die Bestimmung der oberen Grenze auf die Angabe von 40,2 pro 100 000 Personen.

Anschließend überträgt er die Prävalenzraten auf die Gesamtbevölkerung der Ausgangsbasis des Jahres 2024. Es ergeben sich 30 791 bis 33 545 Patientinnen und Patienten mit PBC.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten, die mit UDCA behandelt werden

Zur Ermittlung der Patientinnen und Patienten, die mit UDCA behandelt werden, legt der pU einen österreichischen Leitfaden zu Diagnostik und Therapie für PBC [5] zugrunde. Darin wird auf eine Analyse des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung (InGef) in Deutschland verwiesen, nach welcher Hinweise bestehen, dass etwa 80 % der Patientinnen und Patienten mit PBC eine UDCA-Therapie erhalten.

Der pU überträgt diesen Anteilswert auf das Ergebnis aus Schritt 1 und berechnet auf diese Weise eine Anzahl von 24 633 bis 26 836 Patientinnen und Patienten, die mit UDCA behandelt werden.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen oder die UDCA nicht vertragen

Für die Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine Therapie mit UDCA oder einer Unverträglichkeit gegenüber UDCA gibt der pU eine Spanne von 28 % bis 55 % an. Er ermittelt zunächst jeweils eine Spanne für beide Patientengruppen getrennt und summiert anschließend die jeweiligen unteren und oberen Grenzen.

Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine Therapie mit UDCA

Der pU greift auf eine Leitlinie der European Association for the Study of the Liver (EASL) [6] zur Diagnose und Behandlung von Patientinnen und Patienten mit PBC zurück. Mit Verweis auf 2 Studien [7,8], die nachfolgend beschrieben werden, wird berichtet, dass ein unzureichendes biochemisches Ansprechen auf UDCA bei 25 % bis 50 % der Patientinnen und Patienten in Abhängigkeit der zugrunde liegenden Definition zum biochemischen Ansprechen zu beobachten ist. Diese Anteilsspanne ist den Publikationen nicht direkt zu entnehmen, allerdings lässt sie sich über einen Umkehrschluss auf Basis der Ergebnisse der Studien zum biochemischen Ansprechen ableiten.

In der prospektiven, multizentrischen Studie von Kuiper et al. wurden im Studienzeitraum von Januar 1990 bis April 2007 Patientinnen und Patienten (n = 375) an verschiedenen niederländischen (Uni-)Kliniken mit beginnender, moderat fortgeschrittener und fortgeschrittener PBC auf ihr biochemisches Ansprechen auf UDCA untersucht. Das Ansprechen wurde anhand der Barcelona-, Paris I- und Rotterdam-Kriterien bewertet [7].

In der prospektiven Studie von Zhang et al. wurden im Studienzeitraum von 1995 bis 2012 Patientinnen und Patienten mit PBC (n = 187) am Peking Union Medical College Hospital diagnostiziert und behandelt und ihr biochemisches Ansprechen nach 3, 6 und 12 Monaten betrachtet. Die Autoren untersuchten das Therapieansprechen nach den Barcelona-, Paris I-, Rotterdam-, Toronto- sowie Ehime-Kriterien [8].

Anhand der Anteilswerte, die 1 Jahr nach Beginn der UDCA-Behandlung ermittelt wurden, ergibt sich eine Spanne von 48,5 % bis 72,6 % der Patientinnen und Patienten mit einem Ansprechen auf UDCA über alle Ergebnisse der in den beiden Studien zugrunde gelegten Kriterien hinweg. Im Umkehrschluss lässt sich daraus eine Spanne von ca. 25 % bis 50 % der Patientinnen und Patienten mit einem unzureichenden Ansprechen ableiten.

Patientinnen und Patienten mit einer Unverträglichkeit gegenüber UDCA

Der pU legt eine italienische Publikation von Invernizzi et al. [9] zum Krankheits- und Therapiemanagement der PBC zugrunde. In dieser wird eine Spanne von 3 % bis 5 % der Patientinnen und Patienten, welche eine Unverträglichkeit aufgrund von Nebenwirkungen gegenüber UDCA aufweisen, berichtet.

Durch Übertragung auf das Ergebnis aus Schritt 2 ermittelt der pU eine Anzahl von 6897 bis 14 760 Patientinnen und Patienten mit nicht ausreichendem Ansprechen auf eine UDCA-Therapie oder einer UDCA-Unverträglichkeit.

Schritt 4: GKV-Anteil

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88,04 % [10] ermittelt der pU eine Anzahl von 6072 bis 12 995 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

3.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1: Prävalenz der PBC in Deutschland

Zur Ermittlung der unteren Grenze zieht der pU eine Prävalenzrate von 36,9 pro 100 000 Personen für das Jahr 2014 aus einer Datenanalyse zur Codierung von K74.3 („Primäre biliäre Cholangitis“) heran [3]. Dabei bleibt unklar, ob die Diagnosen in der Analyse durch gesicherte Diagnosestellung über mindestens 2 Quartale eines Kalenderjahres (M2Q-Kriterium) hinweg validiert wurden. Zudem wird in der Publikation von einem stetigen Anstieg der Prävalenz von 28,2 pro 100 000 im Jahr 2011 auf 36,9 pro 100 000 Personen im Jahr 2014 berichtet.

Der pU setzt für die obere Grenze eine Prävalenzrate von 40,2 pro 100 000 Personen an. Aus der Quelle [4] geht jedoch nicht hervor, auf welchen Daten diese Angabe basiert.

Zum Abgleich der vom pU zugrunde gelegten Spanne zur Prävalenz (36,9 bis 40,2 pro 100 000 Personen in Deutschland) wird der aktuelle Bericht „Entwicklung der Prävalenz diagnostizierter Autoimmunerkrankungen im Zeitraum 2012–2022“ des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) herangezogen, der am 07.11.2024 veröffentlicht wurde [11]. Im Bericht werden rohe Prävalenzanteile für PBC mit 0,023 % für 2012 bzw. 0,041 % für das Jahr 2022 ausgewiesen. Diese beruhen auf Abrechnungsdaten auf Basis einer Vollerfassung aller GKV-Versicherten, die in den Jahren 2012 bzw. 2022 mindestens 1-mal eine vertragsärztliche Versorgung beanspruchten. Die betroffenen Patientinnen und Patienten wurden über die Codierung K74.3 sowie das M2Q-Kriterium identifiziert. Zum einen zeigen auch die Daten des Zi einen Anstieg der Prävalenz. Zum

anderen befindet sich die vom pU zugrunde gelegte Spanne (36,9 bis 40,2 pro 100 000 Personen) zur Prävalenz für das Jahr 2024 in einer vergleichbaren Größenordnung.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten, die mit UDCA behandelt werden

Für die Patientinnen und Patienten, die mit UDCA behandelt werden, setzt der pU einen Anteil von 80 % an. Die an dieser Stelle im Leitfaden erwähnte Analyse ist nicht mit einer Primärquelle referenziert. Zwar decken sich die Angaben mit einer Datenanalyse auf Basis der InGef-Datenbank (ca. 3,4 Millionen Versicherte), welche 2022 als Abstract für einen Kongressbeitrag eingereicht wurde [12]. In dieser Analyse wurden für das Jahr 2019 in der Stichprobe insgesamt 1917 erwachsene Patientinnen und Patienten mit ICD-Code K74.3 identifiziert, von welchen 80,4 % eine Therapie mit UDCA erhielten. Dem Abstract sind jedoch limitierte Informationen zu den Aufgreifkriterien sowie keine Angaben zur Validierung der Diagnosen (M2Q) und Arzneimittelverschreibungen zu entnehmen, sodass der Wert mit Unsicherheit behaftet ist.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen oder die UDCA nicht vertragen

Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine Therapie mit UDCA

Zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf UDCA zieht der pU eine in der Leitlinie der EASL [6] angegebene Spanne zum biochemischen Ansprechen heran. Die Übertragbarkeit der Anteilswerte auf die vorherigen Schritte ist jedoch unklar, da diese prävalente Patientinnen und Patienten mit unterschiedlicher Erkrankungsdauer umfassen, während die Anteilswerte zum biochemischen Ansprechen in den Studien 1 Jahr nach Behandlungsbeginn ermittelt wurden.

Patientinnen und Patienten mit einer Unverträglichkeit gegenüber UDCA

Der pU setzt für Patientinnen und Patienten mit UDCA-Unverträglichkeit eine Spanne in Höhe von 3 % bis 5 % an. In der vom pU herangezogenen Publikation [9] sind die Anteilswerte lediglich erwähnt, ohne dass dafür eine Quelle zitiert wurde, sodass diese nicht bewertbar sind. Daraus resultiert Unsicherheit.

Darüber hinaus überträgt der pU die ermittelte Summe der Anteilswerte für die Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf UDCA und einer UDCA-Unverträglichkeit auf die in Schritt 2 identifizierten Patientinnen und Patienten, die eine UDCA-Therapie erhalten. Wenn davon ausgegangen wird, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten mit einer Unverträglichkeit gegenüber UDCA die Therapie mit UDCA bereits abgebrochen hat, erscheint eine Übertragung des Anteilswerts auf Patientinnen und Patienten des vorigen Schritts nicht angemessen.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Im selben Anwendungsgebiet steht 1 früheres Verfahren aus dem Jahr 2017 zu Obeticholsäure zur Verfügung [13]. Die Einordnung der Patientenzahlen des vorliegenden Verfahrens wird auf Basis der Zahlen des Beschlusses von Obeticholsäure vorgenommen (ca. 1050 bis 7350 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation) [14,15]. Diese Anzahl beruht auf der Herleitung der Patientenzahlen des damaligen pU in seiner Stellungnahme [16], bei der die Prävalenz des PBC sowie der Anteil zur Unverträglichkeit gegenüber UDCA im Abgleich mit den Angaben im entsprechenden Dossier angepasst wurden [13]. In der Stellungnahme ermittelte der damalige pU eine Anzahl in Höhe von 1050 bis 7336 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Die wesentlichen Unterschiede zwischen der vorliegenden Herleitung und der damaligen Herleitung in der Stellungnahme sowie eine entsprechende Einschätzung dazu sind im Folgenden dargestellt:

- In der vorliegenden Herleitung ist eine höhere Prävalenzrate von 36,9 bis 40,2 pro 100 000 Personen angesetzt worden, während in der damaligen Herleitung eine Prävalenzrate von 15,47 bis 22,72 pro 100 000 GKV-Versicherten verwendet wurde.

Angesichts des oben aufgeführten Abgleichs mit den aktuellen Daten zum Prävalenzanteil des Zi (0,041 %), welcher sich in einer ähnlichen Größenordnung wie die jetzigen Angaben des pU befindet, sowie der in verschiedenen Analysen berichtete Anstieg der Prävalenz ist die Prävalenzschätzung im vorliegenden Dossier zu bevorzugen.

- In der vorliegenden Herleitung liegt eine Spanne zum unzureichenden Ansprechen auf eine Therapie mit UDCA in Höhe von 25 % bis 50 % vor, während in der damaligen Herleitung eine Spanne in Höhe von 11 % bis 52 % veranschlagt wurde.

Im Bewertungsverfahren zu Obeticholsäure aus dem Jahr 2017 [14,15] basierte die Spanne auf 6 verschiedenen Studienergebnissen. Der Wert der unteren Grenze (11 %) wurde anhand einer Messung der alkalischen Phosphatase nach 6 Monaten ermittelt. Die übrigen 5 Ergebnisse zum Ansprechen liegen ebenfalls in einer Größenordnung von ca. 25 % bis 50 % und basieren überwiegend auf den in der Leitlinie der EASL [6] beschriebenen Kriterien sowie Messzeitpunkten zum Ansprechen. Daher erscheint auf Basis der gesamten bisher eingereichten Literatur zum Ansprechen die hier vorgelegte Spanne zum unzureichenden Ansprechen in Höhe von 25 % bis 50 % angemessener zu sein.

Insgesamt werden die aktuellen vorliegenden Patientenzahlen in der GKV-Zielpopulation (6072 bis 12 995) trotz Unsicherheiten als geeignetere Schätzung angesehen.

3.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU beschreibt zum einen, dass in der Literatur von steigenden Inzidenzen sowie Prävalenzen berichtet wird. Trotzdem nimmt er an, dass die Patientenzahlen in den nächsten 5 Jahren relativ konstant bleiben.

3.1.2.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

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

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Elafibranor	Erwachsene mit PBC, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen oder die UDCA nicht vertragen	6072–12 995	Die Angabe des pU ist mit Unsicherheit behaftet. Maßgebliche Gründe für diese Bewertung sind insbesondere <ul style="list-style-type: none"> ▪ fehlende Informationen zur Nachvollziehbarkeit von Anteilswerten, ▪ unklare Übertragbarkeit von Anteilswerten zum unzureichenden Ansprechen auf UDCA und ▪ Übertragung des Anteilswerts der Patientinnen und Patienten mit einer Unverträglichkeit gegenüber UDCA auf Patientinnen und Patienten, die zum aktuellen Zeitpunkt mit UDCA behandelt werden.

a. Angabe des pU
 GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PBC: primär biliäre Cholangitis; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UDCA: Ursodeoxycholsäure

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

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

3.2.1 Behandlungsdauer

In der Fachinformation von Elafibranor ist keine maximale Behandlungsdauer angegeben [1]. Die Anwendung von UDCA ist laut Fachinformation zeitlich nicht begrenzt [17]. Der pU geht für alle Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [1,17].

Elafibranor wird 1-mal täglich in einer Dosis von 80 mg verabreicht.

Der Verbrauch von UDCA richtet sich nach dem Körpergewicht. Der pU legt für seine Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht von Erwachsenen gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [18] zugrunde. Aus der

Tabelle 1 der Fachinformation [17] ergibt sich nach dem 3. Behandlungsmonat für ein durchschnittliches Körpergewicht von 77,7 kg ein Verbrauch von 2 Tabletten täglich mit einer Wirkstärke von jeweils 500 mg (insgesamt 1000 mg täglich). Dies entspricht der Angabe des pU.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Die Angaben des pU zu den Kosten von Elafibranor geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2024, der erstmaligen Listung, wieder. Die Angaben des pU zu den Kosten von UDCA mit 500 mg Wirkstoff pro Tablette geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.08.2024 wieder.

Für UDCA steht ein wirtschaftlicheres aber nicht zweckmäßigeres Präparat mit z. B. 250 mg pro Tablette zu Verfügung.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Der Fachinformation von UDCA [17] zufolge sollen nach dem 3. Behandlungsmonat die Leberparameter AST (SGOT), ALT (SGPT) und γ -GT alle 3 Monate kontrolliert werden.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Elafibranor als Monotherapie Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 67 707,62 € und als Kombinationstherapie mit UDCA 68 412,00 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, welche plausibel sind. Es können für die Kombinationstherapie Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen (siehe Abschnitt 3.2.4).

3.2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

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

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Elafibranor als Monotherapie	Erwachsene mit PBC, die UDCA nicht vertragen	67 707,62	0	0	67 707,62	Die Angaben des pU sind plausibel.
Elafibranor in Kombination mit UDCA	Erwachsene mit PBC, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen	68 412,00	0	0	68 412,00	Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen.
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PBC: primär biliäre Cholangitis; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UDCA: Ursodeoxycholsäure						

3.2.7 Versorgungsanteile

Der pU liefert keine quantitativen Angaben zu den erwarteten Versorgungsanteilen von Elafibranor. Er stellt unter anderem die Kontraindikationen gemäß den Fachinformationen [1,17] dar und gibt an, dass die Behandlungen überwiegend im ambulanten Bereich zu erwarten sind.

4 Literatur

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

1. GmbH AP-D-SdA-MDA. ABDATA-Auszug für A05AA02. 2024. URL: <https://abdata.de/>.
2. Statistisches Bundesamt. Umstellung der Bevölkerungszahlen auf die Ergebnisse des Zensus 2022 [online]. 2024 [Zugriff: 28.11.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Methoden/Erlauterungen/umstellung-bevoelkerungszahlen-zensus-2022.html?nn=208632>.
3. Sebode M, Kloppenburg A, Aigner A et al. Populationsbasierte Analyse von autoimmuner Hepatitis und primär biliärer Cholangitis in Deutschland: ansteigende Prävalenzen basierend auf ICD Codes, aber Defizite bei der medikamentösen Therapie. *Z Gastroenterol* 2020; 58(5): 431-438. <https://doi.org/10.1055/a-1135-9306>.
4. Strassburg CP, Beckebaum S, Geier A et al. S2k Leitlinie Autoimmune Lebererkrankungen. *Z Gastroenterol* 2017; 55(11): 1135-1226. <https://doi.org/10.1055/s-0043-120199>.
5. Peck-Radosavljevic M, Aigner E, Ferlitsch A et al. Diagnostik- und Therapieleitfaden 2023 für PBC in Österreich. *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen* 2023; 21(1): 21-25. <https://doi.org/10.1007/s41971-023-00151-6>.
6. Hirschfield GM, Beuers U, Corpechot C et al. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017; 67(1): 145-172. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.022>.
7. Kuiper EM, Hansen BE, de Vries RA et al. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2009; 136(4): 1281-1287. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.01.003>.
8. Zhang LN, Shi TY, Shi XH et al. Early biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis of primary biliary cirrhosis: results of a 14-year cohort study. *Hepatology* 2013; 58(1): 264-272. <https://doi.org/10.1002/hep.26322>.
9. Invernizzi P, Floreani A, Carbone M et al. Primary Biliary Cholangitis: advances in management and treatment of the disease. *Dig Liver Dis* 2017; 49(8): 841-846. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.05.001>.
10. GKV Spitzenverband. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung [online]. 2024. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2024_q1/20240627_GKV_Kennzahlen_Booklet_Q1-2024_300dpi_barrierefrei.pdf.

11. Akmatov MK, Holstiege J, Dammertz L et al. Entwicklung der Prävalenz diagnostizierter Autoimmunerkrankungen im Zeitraum 2012–2022 [online]. 2024 [Zugriff: 27.11.2024]. URL: https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/147/VA-24-05-Prav-Autoimmunerkrankungen_final.pdf.
12. 4. Gemeinsame Jahrestagung der Mitteldeutschen Gesellschaft für Gastroenterologie (MGG), der Mitteldeutschen Chirurgenvereinigung (MDCV) und der Thüringischen Gesellschaft für Chirurgie (TGC); Abstracts. Der Gastroenterologe 2022; 17(3): 205-215. <https://doi.org/10.1007/s11377-022-00612-z>.
13. Intercept Pharma Deutschland. Obeticholsäure (OCA; OCALIVA); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2017 [Zugriff: 12.12.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/276/#tab/dossier>.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Obeticholsäure [online]. 2017 [Zugriff: 08.11.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2995/2017-07-06_AM-RL-XII_Obeticholsaeure_D-269_BAnz.pdf.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Obeticholsäure [online]. 2017 [Zugriff: 08.11.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4455/2017-07-06_AM-RL-XII_Obeticholsaeure_D-269_TrG.pdf.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Obeticholsäure [online]. 2017 [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4629/2017-07-06_AM-RL-XII_Obeticholsaeure_D-269_ZD.pdf.
17. Dr. Falk Pharma Gmb H. Fachinformation. 2018. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/009788>.
18. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.