



IQWiG-Berichte – Nr. 1259

**Odevixibat
(progressive familiäre
intrahepatische Cholestase) –**

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

Dossierbewertung

Auftrag: G21-28
Version: 1.0
Stand: 13.12.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

15.09.2021

Interne Auftragsnummer

G21-28

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Anibh Martin Das, Medizinische Hochschule Hannover

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sarah Mostardt
- Dominik Schierbaum
- Christiane Balg

Schlagwörter

Odevixibat, Cholestase – Intrahepatische, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords

Odevixibat, Cholestasis – Intrahepatic, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	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 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	8
3.2.1 Behandlungsdauer	8
3.2.2 Verbrauch	8
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	8
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	8
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	8
3.2.6 Versorgungsanteile	9
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	10
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	10
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
4.4 Kosten der Therapie für die GKV	11
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	12
5 Literatur	13
Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen	15

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 das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BSEP	Bile Salt Export Pump (Gallensalzexportpumpe)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PFIC	progressive familiäre intrahepatische Cholestase
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Odevixibat ist ein Arzneimittel zur Behandlung der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC). Odevixibat 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.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

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

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

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

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

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

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

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

1.2 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

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens nicht Gegenstand dieses Berichts.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung der PFIC stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Odevixibat [2]. Demnach wird Odevixibat angewendet bei Patientinnen und Patienten im Alter ab 6 Monaten zur Behandlung der PFIC.

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

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

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

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil (%)	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Geschätzte Inzidenz von PFIC für das Jahr 2019		8–16
2	Geschätzte Inzidenz von PFIC ohne Patientinnen und Patienten mit PFIC2 und BSEP3-Subtyp	88,87	7–14
3	Unsicherheitsspanne \pm 10 %		7–16
4	Geschätzte Prävalenz von PFIC (Annahme einer Lebenserwartung von 30 Jahren) für das Jahr 2019		ca. 180–460 ^a
5	von Schritt 4 diejenigen Patientinnen und Patienten mit chirurgischer Gallendiversion	32,24	
6	von Schritt 4 diejenigen Patientinnen und Patienten mit Lebertransplantation	42,42	
7	Ergebnis aus Schritt 4 abzüglich der Ergebnisse aus Schritt 5 und 6		48–116
8	Unsicherheitsspanne \pm 10 %		43–128
9	von Schritt 8 diejenigen Patientinnen und Patienten in der GKV	87,86	38–112

a. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU;

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

Schritt 1: Neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten mit PFIC für 2019

Der pU entnimmt aus verschiedenen Quellen der Sekundärliteratur die Angabe einer Inzidenzrate der PFIC von 1:100 000 bis 1:50 000 Lebendgeburten [3-6]. Ausgehend von einer

Anzahl von 778 090 Lebendgeburten in Deutschland im Jahr 2019 [7] ermittelt der pU somit eine Inzidenz für 2019 von 8 bis 16 Patientinnen und Patienten.

Schritt 2: Anteil der Patientinnen und Patienten mit PFIC2 und BSEP3-Subtyp

Dem Abschnitt 4.4. der Fachinformation [2] 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 Odevixibat ansprechen. Aufgrund dessen bestimmt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit dem BSEP3-Subtyp von PFIC2 und zieht diese vom Ergebnis aus Schritt 1 ab.

Die Ableitung des Anteils an Patientinnen und Patienten mit PFIC2 und BSEP3-Subtyp erfolgt über mehrere Schritte. Hinsichtlich der Verteilung auf die Typen PFIC1 bis PFIC3 zieht der pU erneut auf Basis von Sekundärliteratur einen Anteil von 67 % für PFIC1 und PFIC2 sowie einen Anteil von 33 % für PFIC3 heran [3,4]. Hinsichtlich der Aufteilung der Fälle auf PFIC1 und PFIC2 geht der pU von einem Verhältnis von 1:3 aus [4]. Anhand dieser Aufteilung ergeben sich Anteilswerte von 16,75 % für PFIC1 und von 50,25 % für PFIC2. Für die Bestimmung des Anteils des BSEP3-Subtyps zieht der pU Daten des NAPPED-Konsortiums heran [8]. In dieser retrospektiven Kohortenanalyse wurden 264 Patientinnen und Patienten mit einer compound-heterozygoten oder homozygoten Mutation im ABCB11-Gen mit einer geringen Gamma-Glutamyltransferase im Median 4,1 Jahre beobachtet. Hier beträgt der Anteil des BSEP3-Subtyps an PFIC2 21,1 %, sodass sich insgesamt über alle PFIC-Patientinnen und -Patienten hinweg ein Anteil von 11,13 % ergibt. Subtrahiert man die Zahl der Patientinnen und Patienten mit PFIC2 und BSEP3-Subtyp von Schritt 1 ergibt sich eine Anzahl von 7 bis 14 Patientinnen und Patienten.

Schritt 3: Berücksichtigung einer Unsicherheitsspanne

Um die in der Berechnung verwendeten Annahmen auszugleichen, wendet der pU eine Unsicherheitsspanne von $\pm 10\%$ auf das Ergebnis aus Schritt 2 an. Hierdurch ergibt sich dem pU zufolge eine Anzahl von 7 bis 16 neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten ohne PFIC2 und BSEP3-Subtyp.

Schritt 4: Prävalenz von PFIC

Da der pU zur Prävalenz von PFIC für Deutschland aus der Literatur keine Angaben ermitteln konnte, schätzt er diese über die Multiplikation der Inzidenz mit der durchschnittlichen Lebenserwartung Betroffener von ca. 30 Jahren. Vorwiegend stützt der pU diese Annahme mit einer Publikation des NAPPED-Konsortiums, in der unter anderem über 1 PFIC2-Patienten berichtet wird, der im Alter von 27,5 Jahren eine Lebertransplantation erhielt und sieht diese Annäherung an die tatsächliche Lebenserwartung mit Verweis auf die breite Überlebensspanne der in der NAPPED-Studie erfassten Patientinnen und Patienten als eher konservative Schätzung an [8]. Hiermit ergibt sich nach eigener Berechnung auf Basis der Angaben des pU

eine Anzahl prävalenter Patientinnen und Patienten für PFIC für das Jahr 2019 von ca. 180 bis 460 Patientinnen und Patienten.

Schritt 5: PFIC-Patientinnen und -Patienten, die sich einer chirurgischen Gallendiversion unterzogen haben

Der pU gibt an, dass zur Wirksamkeit und Sicherheit von Odevixibat bei Patientinnen und Patienten mit einer chirurgischen Gallendiversion keine klinischen Daten vorliegen. Aufgrund dessen geht der pU davon aus, dass diese Patientinnen und Patienten zunächst in der klinischen Praxis nicht mit Odevixibat behandelt werden, bis insgesamt mehr Erfahrungen aus der klinischen Praxis in der Behandlung von PFIC-Patientinnen und -Patienten mit Odevixibat vorliegen. Angaben zu den Anteilen von Patientinnen und Patienten mit einer chirurgischen Gallendiversion wurden laut pU mittels Handsuche und mithilfe des Reviews von Baker et al. [4] identifiziert. Der pU ermittelt seinen Angaben zufolge aus den vorliegenden Quellen [8-14] einen mittleren Anteil von 32,24 % für die Patientinnen und Patienten mit einer chirurgischen Gallendiversion.

Schritt 6: PFIC-Patientinnen und -Patienten, die eine Lebertransplantation erhalten haben

Analog zur Schritt 5 gibt der pU an, dass für die Patientinnen und Patienten mit einer Lebertransplantation keine klinischen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Odevixibat vorliegen. Auch hier geht der pU davon aus, dass diese zunächst nicht mit Odevixibat behandelt werden. Die Ermittlung dieses Anteils erfolgte ebenfalls über eine Handsuche der Literatur und mithilfe des Reviews von Baker et al. [4]. Der pU ermittelt seinen Angaben zufolge aus den vorliegenden Quellen [8-14] für die Patientinnen und Patienten mit einer Lebertransplantation (bereinigt um diejenigen Patientinnen und Patienten, die zuvor bereits eine chirurgische Gallendiversion erhalten hatten) einen mittleren Anteil von 42,42 %.

Schritt 7: Prävalenz für PFIC, ohne Patientinnen und Patienten die eine chirurgische Gallendiversion oder eine Lebertransplantation erhalten haben

In diesem Schritt subtrahiert der pU die ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten in Schritt 5 und 6 von der ermittelten Anzahl prävalenter Patientinnen und Patienten in Schritt 4. Hierdurch ergibt sich eine Spanne prävalenter Patientinnen und Patienten für PFIC, die weder eine chirurgische Gallendiversion noch eine Lebertransplantation erhalten haben von 48 bis 116.

Schritt 8: Berücksichtigung einer Unsicherheitsspanne

Der pU wendet erneut, um die in der Berechnung verwendeten Annahmen auszugleichen, eine Unsicherheitsspanne von $\pm 10\%$ an. Hierdurch ergibt sich eine Prävalenzspanne für PFIC, ohne Patientinnen und Patienten, die eine chirurgische Gallendiversion oder eine Lebertransplantation erhalten haben, von 43 bis 128.

Schritt 9: von Schritt 8 diejenigen Patientinnen und Patienten in der GKV

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,86 % [15] schätzt der pU eine Spanne von 38 bis 112 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Folgende Unsicherheiten ergeben sich bei dem vom pU gewählten Vorgehen zur Herleitung der Zielpopulation:

Zu Schritt 1

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 nachvollziehbar.

Zu Schritt 2

Auf die fehlende Wirksamkeit von Odevixibat bei Patientinnen und Patienten mit PFIC2 und BSEP3-Subtyp wird in der Fachinformation [2] hingewiesen. Diese Patientinnen und Patienten bei der Ermittlung der Zielpopulation nicht zu berücksichtigen, ist aufgrund dessen nachvollziehbar.

Zu den Schritten 3 und 8

Das hier gewählte pauschale Vorgehen zur Abbildung der Unsicherheit ($\pm 10\%$) ist nicht nachvollziehbar. Die Unsicherheit hätte durch die Verwendung von mehreren Quellen und damit des Hinzuziehens von Spannen für einige Anteile geeigneter abgebildet werden können.

Zu Schritt 4

Die Annahme zu einer durchschnittlichen Lebenserwartung von 30 Jahren stellt eine konservative Schätzung dar, wie der pU selbst im Dossier beschreibt. Hierdurch kann das Vorgehen des pU ggf. zu einer Überschätzung bei der Bestimmung der Zielpopulation in diesem Schritt führen.

Zu den Schritten 5 und 6

Die Gewinnung der Anteile für die Schritte 5 und 6 sind nicht in Gänze nachvollziehbar. Zudem muss darauf hingewiesen werden, dass die gewonnenen Anteile sich auf unterschiedliche Populationen beziehen. Zudem ist nicht auszuschließen, dass auch Patientinnen und Patienten nach einer chirurgischen Gallendiversion für Odevixibat infrage kommen.

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind insgesamt unsicher.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU gibt an, dass zur Entwicklung der Inzidenz keine Angaben möglich sind, da der Mechanismus noch nicht für alle cholestatischen und mit Pruritus assoziierten Erkrankungen aufgeklärt ist, sodass hier zukünftig ggf. noch weitere PFIC-Typen identifiziert werden könnten. Dies würde sich dementsprechend auch auf die Angaben zur Inzidenz auswirken. Für die Anzahl prävalenter Patientinnen und Patienten geht der pU innerhalb der nächsten 5 Jahre zunächst von einem diskreten Anstieg bis 2025 bedingt durch die Markteinführung von Odevixibat und anschließend von einem Rückgang auf das Niveau von 2022 aus.

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

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

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Odevixibat entsprechen der Fachinformation [2]. Der pU geht nachvollziehbarerweise von einer kontinuierlichen Behandlung aus.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Fachinformation [2]. Der Verbrauch von Odevixibat richtet sich nach dem Körpergewicht. Der pU legt für seine Berechnungen die entsprechenden Angaben zur Dosierung in Abhängigkeit des Körpergewichts für die Dosen 40 µg/kg/Tag und 120 µg/kg/Tag entsprechend der Fachinformation [2] zugrunde. Für die Untergrenze wird hier die Gewichtsklasse 4 bis < 7,5 kg und für die Obergrenze die Gewichtsgruppe ab 55,5 kg herangezogen. Die Dosis von 40µg/kg/Tag stellt die empfohlene Dosierung dar und die Dosierung 120 µg/kg/Tag stellt eine Eskalationsdosis dar, wenn mit der Dosis von 40µg/kg/Tag 3 Monate lang kein Ansprechen erreicht wurde.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Dem pU zufolge liegt dem Dossier der Stand der Lauer-Taxe vom 01.09.2021 zugrunde. Nach Abgleich mit der Lauer-Taxe entsprechen seine Angaben jedoch dem Stand vom 15.10.2021. Anzumerken ist, dass die bei der Dosis 120 µg/kg/Tag empfohlenen 600 µg-Kapseln derzeit in Deutschland nicht vertrieben werden. Dies hat jedoch keine Auswirkungen auf die vom pU angegebene Spanne der Arzneimittelkosten.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass gemäß der Fachinformation [2] keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Odevixibat Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 52 747,37 € bis 1 878 606,82 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich

Arzneimittelkosten, da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Die Angaben des pU sind plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass Odevixibat überwiegend ambulant verabreicht wird. Er macht Angaben zu Kontraindikationen, Therapieabbrüchen und Patientenpräferenzen, aber ohne quantitative Angaben hinsichtlich des Versorgungsanteils zu bestimmen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Odevixibat wird angewendet zur Behandlung der PFIC bei Patientinnen und Patienten im Alter ab 6 Monaten.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

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

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Odevixibat	Patientinnen und Patienten mit PFIC im Alter ab 6 Monaten	38–112	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind unsicher.
<p>a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PFIC: progressive familiäre intrahepatische Cholestase; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die GKV

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

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Odevixibat	Patientinnen und Patienten mit PFIC im Alter ab 6 Monaten	52 747,37– 1 878 606,82	0	0	52 747,37– 1 878 606,82	Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten für Odevixibat sind plausibel.
<p>a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PFIC: progressive familiäre intrahepatische Cholestase; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

5 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Albireo. Bylvay 200 Mikrogramm/- 400 Mikrogramm/- 600 Mikrogramm/- 1 200 Mikrogramm Hartkapseln [online]. 2021 [Zugriff: 15.11.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
3. Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Orphanet J Rare Dis* 2009; 4(1).
4. 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://dx.doi.org/10.1016/j.clinre.2018.07.010>.
5. Srivastava A. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Clin Exp Hepatol* 2014; 4(1): 25-36. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jceh.2013.10.005>.
6. Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36 Suppl 1: S26-35. [https://dx.doi.org/10.1016/s2210-7401\(12\)70018-9](https://dx.doi.org/10.1016/s2210-7401(12)70018-9).
7. Statistisches Bundesamt. Daten der Lebendgeborenen, Totgeborenen, Gestorbenen und der Gestorbenen im 1. Lebensjahr [online]. 2021. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/lebendgeborene-gestorbene.html>.
8. 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://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2020.02.007>.
9. Bull LN, Pawlikowska L, Strautnieks S et al. Outcomes of surgical management of familial intrahepatic cholestasis 1 and bile salt export protein deficiencies. *Hepatol Commun* 2018; 2(5): 515-528. <https://dx.doi.org/10.1002/hep4.1168>.
10. Davit-Spraul A, Fabre M, Branchereau S et al. ATP8B1 and ABCB11 analysis in 62 children with normal gamma-glutamyl transferase progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC): phenotypic differences between PFIC1 and PFIC2 and natural history. *Hepatology* 2010; 51(5): 1645-1655. <https://dx.doi.org/10.1002/hep.23539>.
11. Englert C, Grabhorn E, Richter A et al. Liver transplantation in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Transplantation* 2007; 84(10): 1361-1363. <https://dx.doi.org/10.1097/01.tp.0000282869.94152.4f>.
12. Jacquemin E, De Vree JM, Cresteil D et al. The wide spectrum of multidrug resistance 3 deficiency: from neonatal cholestasis to cirrhosis of adulthood. *Gastroenterology* 2001; 120(6): 1448-1458. <https://dx.doi.org/10.1053/gast.2001.23984>.

13. 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. <https://dx.doi.org/10.1002/hep.31787>.
14. Wanty C, Joomye R, Van Hoorebeek N et al. Fifteen years single center experience in the management of progressive familial intrahepatic cholestasis of infancy. *Acta Gastroenterol Belg* 2004; 67(4): 313-319.
15. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2020 [online]. 2021. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf.

Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Externe Sachverständige

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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