

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Maralixibat (Livmarli®)*

Mirum Pharmaceuticals International B.V.

### **Modul 3 A**

*zur Behandlung des cholestatischen Pruritus bei Patienten  
mit Alagille-Syndrom (ALGS) ab dem Alter von 2 Monaten*

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

Stand: 13.01.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>8</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	34
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	41
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	42
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	49
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	55
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	55
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	57
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	60
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	61
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	63
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	65
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	67
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	68
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	69
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	69
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	75
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	75
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	76
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	80
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	80
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	81
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	82
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	83

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Organmanifestationen bei Alagille-Syndrom .....	16
Tabelle 3-2: Substanzen mit nicht-zugelassenem Einsatz bei cholestatischem Pruritus bei Alagille-Syndrom und deren zugelassene Anwendungsgebiete .....	21
Tabelle 3-3: Prävalenz und Inzidenz im Überblick (basierend auf Ansatz 1) .....	28
Tabelle 3-4: Erwartete Entwicklung des Anteils Einwohner mit Alter über ausgewählten Altersgrenzen in Deutschland bis 2026.....	29
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	34
Tabelle 3-6: Übersicht zu identifizierten Studien zur Prävalenz und Inzidenz von Alagille-Syndrom (Ansatz 1) .....	35
Tabelle 3-7: Übersicht der Schritte zur Ermittlung der Patientenpopulation.....	37
Tabelle 3-8: Zielpopulation für Alagille-Patienten ab 2 Monaten mit cholestatischem Pruritus ermittelt mittels Literaturansatz (Ansatz 1).....	39
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	41
Tabelle 3-10: Suchstrategie der Literatursuche zur Zielpopulation: Embase .....	44
Tabelle 3-11: Suchstrategie der Literatursuche zur Zielpopulation: Medline.....	45
Tabelle 3-12: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Zielpopulation.....	46
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	56
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	56
Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	57
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	60
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	62
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	63
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	63
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	64
Tabelle 3-21: Maßnahmen zur Risikominimierung .....	77
Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	82

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Leberveränderungen bei ALGS (Cholestase) .....	17
Abbildung 2: Alle stationären Fälle in Deutschland mit Diagnose Q44.7 “ Sonstige angeborene Fehlbildungen der Leber“ .....	31
Abbildung 3: Alle stationären Fälle in Deutschland mit Diagnose Q44.7 “ Sonstige angeborene Fehlbildungen der Leber“ – Kinder Altersgruppen .....	32
Abbildung 4: Altersverteilung im Jahr 2021 aller stationären Fälle in Deutschland mit Diagnose Q44.7 “Sonstige angeborene Fehlbildungen der Leber“ .....	33
Abbildung 5: Modellierter Überlebensfunktion aus GALA .....	38
Abbildung 6: Flussdiagramm 1 der bibliographischen Literaturrecherche – Suche zur Zielpopulation .....	47

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALGS	Alagille-Syndrom
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ASBT	apikaler natriumabhängiger Gallensäuretransporter ( <i>apical sodium dependent bile acid transporter</i> )
AST	Aspartat-Aminotransaminase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation
AUC	Fläche unter der (Konzentrations-Zeit)-Kurve ( <i>Area under the Curve</i> )
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BfARM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CSR	<i>Clinical study report</i>
DDD	<i>Defined daily dose</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DRG	<i>Diagnosis related groups</i>
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
EASL	<i>European Association for the Study of the Liver</i>
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EHBA	extrahepatische Gallengangatresie
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European public assessment report</i>
ESRD	<i>end-stage renal disease</i>
EU	Europäische Union
FB	Festbetrag
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GALA	<i>The Global Alagille Alliance Study</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

GFHFNP	<i>Groupe Francophone d’Hépatologie-Gastroentérologie et Nutrition Pédiatriques</i>
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HDL	<i>high density lipoprotein</i>
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IBAT	Ilealer Gallensäuretransporter ( <i>Ileal bile acid transporter</i> )
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
ICONIC	<i>Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study</i>
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IHBA	intrahepatische Gallengangatresie
INR	<i>international normalized ratio</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IQTIQ	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
IU	<i>International Unit</i>
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
LDL	<i>low density lipoprotein</i>
MAH	<i>Marketing Authorization Holder</i>
MCT	<i>medium chain triglyceride</i>
MDS	Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V.
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
NGC	<i>National Guidelines Clearinghouse</i>
NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	<i>National Institute for Clinical Excellence</i>
NNH	neonatale Hepatitis
NTM	nichttuberkulöse Mykobakterien
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PBC	primär biliäre Zirrhose

PEBD	partielle externe biliäre Diversion
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PFIC	Progressive familiäre intrahepatische Cholestase
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report</i>
PT	<i>Preferred Term</i>
PZN	Pharmazentralnummer
RMP	Risk-Management-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	<i>Summary of Product Characteristics</i>
SLR	<i>Systematic literature review</i>
sog.	Sogenannt
SSRI	Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
UDCA	Ursodesoxycholsäure
ULN	Obere Normgrenze
VerfO	Verfahrensordnung
vs	Versus
WiDo	Wissenschaftliches Institut der AOK
WHO	<i>World Health Organization</i> (Weltgesundheitsorganisation)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
ZNS	Zentralnervensystem

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Maralixibat ist für die Behandlung von Patienten mit dem seltenen, genetisch bedingten Alagille-Syndrom (ALGS) zugelassen, das von cholestatischem Pruritus geprägt ist. Gemäß

Fachinformation wird Maralixibat angewendet „zur Behandlung des cholestatischen Pruritus bei Patienten mit Alagille-Syndrom (ALGS) ab dem Alter von 2 Monaten.“[1]

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

**Hinweis:** Zur besseren Lesbarkeit wird im Folgenden auf die geschlechtsspezifische Darstellung verzichtet und das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend (siehe oben).

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Das Anwendungsgebiet wurde der aktuellen Fachinformation entnommen.[1] Zum Orphan-Drug-Status von Maralixibat wurden die öffentlich zugänglichen Dokumente der EU-Kommission und der EMA herangezogen.[2, 3]

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Mirum Pharmaceuticals International B.V. SmPC ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS - Maralixibat (Livmarli) [online]. 12.2022. [Aufgerufen am 15.12.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/livmarli-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/livmarli-epar-product-information_de.pdf).
2. European Medicines Agency (EMA). EU/3/13/1214: Orphan designation for the treatment of Alagille syndrome [online]. 2014. [Aufgerufen am 19.10.2021]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/13/1214-public-summary-opinion-orphan-designation-4r5r-1-4-4-33-dibutyl-7-dimethylamino-2345-tetrahydro\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/13/1214-public-summary-opinion-orphan-designation-4r5r-1-4-4-33-dibutyl-7-dimethylamino-2345-tetrahydro_en.pdf).
3. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report - Livmarli (maralixibat chloride) Treatment of Alagille syndrome EU/3/13/1214 [online]. 2022. [Aufgerufen am 15.12.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-maintenance-report/livmarli-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-maintenance-report/livmarli-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf).
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 2022. [Aufgerufen am 14.12.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2905/VerfO\\_2022-05-19\\_iK\\_2022-08-17.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2905/VerfO_2022-05-19_iK_2022-08-17.pdf).

### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Maralixibat ist für die Behandlung von Patienten mit dem seltenen, genetisch bedingten Alagille-Syndrom (ALGS) zugelassen, das von cholestatischem Pruritus geprägt ist. Gemäß Fachinformation wird Maralixibat angewendet „zur Behandlung des cholestatischen Pruritus bei Patienten mit Alagille-Syndrom (ALGS) ab dem Alter von 2 Monaten“.[1]

#### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

*Einleitung: Alagille-Syndrom (ALGS)*

Das Alagille-Syndrom ist nach seinem französischen Erstbeschreiber benannt, Daniel Alagille. Der Hepatologe beschrieb 1969 erstmals eine Patientenserie mit hypoplastischen intrahepatischen Gallengängen, wobei rund die Hälfte der Patienten auch extrahepatische Veränderungen aufweisen. Die Erkrankung wird autosomal dominant mit variabler Penetranz vererbt, bei der letztlich ein sogenanntes Differenzierungsprotein für verschiedene Gewebe des Körpers (Notch-Signalweg) defekt ist.[2] Die Erkrankung manifestiert sich oft bereits im frühen Kindesalter und geht in der überwiegenden Mehrzahl (rund 89 % der Fälle) mit persistierender Cholestase und sekundärem Minderwuchs, sowie hepatischer Osteopathie.[3, 4] Im Vordergrund für den Patienten steht allerdings oft der quälende hepatische Juckreiz mit Auswirkungen auf den Nachtschlaf und die Lebensqualität der Familie (89 % bis 100 %, siehe Tabelle 3-1).[4]

Neben den o.g. Merkmalen werden beim Alagille-Syndrom auch u.a. kardiale Veränderungen, Skelettveränderungen wie Wirbelsäulenfehlbildungen, Nierenveränderungen, Embryotoxon posterior des Auges sowie zerebrale Gefäßmalformationen beobachtet (siehe Tabelle 3-1). Häufig weisen die Patienten in Folge der Cholestase auch eine schwere Hypercholesterinämie mit Xanthombildung auf, orange-gelblich schimmernde knoten- bis plaqueartige Fettablagerungen in der Haut.[2]

ALGS gilt als die häufigste Ursache für vererbte Cholestase bei Kindern [5], kann jedoch auch als spontane Mutation auftreten. Der dabei bestehende cholestatische Pruritus mit seinen Folgeschäden ist für den Patienten das mit Abstand am meisten belastende Symptom des Alagille-Syndroms. Bis heute haben alle zur Verfügung stehenden medizinischen Interventionen keine befriedigende Linderung erbracht, häufig folgt die Indikation für eine Lebertransplantation aus dem schweren persistierenden cholestatischen Pruritus.

### *Ursachen*

ALGS ist eine seltene, autosomal-dominant vererbte Erkrankung (mit variabler Penetranz). In der OMIM-Datenbank hat die ALGS die Nummern ([www.omim.org](http://www.omim.org); Link überprüft 25.03.2022):

- 118450 ALGS 1 (Lokation 20p12.2)
- 601920 JAGGED 1 bzw. JAG1 (20p12-2)
- 610205 ALGS 2 (Lokation 1p12)
- 600275 NOTCH 2 (1p12)

Die Orphanet-Nummer ist ORPHA:52 ([www.orpha.net](http://www.orpha.net), Link überprüft 20.10.2022) für Alagille-Syndrom allgemein, wobei nach genetischer Ursache unterschieden werden kann:

- ORPHA:261619 (Subtyp der Störung) Alagille-Syndrom durch JAG1-Gen-Punktmutationen
- ORPHA:261600 (Subtyp der Störung) Alagille-Syndrom durch Mikrodeletion 20p12
- ORPHA:261629 (Subtyp der Störung) Alagille-Syndrom durch NOTCH2-Gen-Punktmutationen

Dabei geht man davon aus, dass rund  $\geq 90$  % der Fälle durch ALGS:JAGGED1 (im Notch-Signalweg) verursacht sind.[3, 4, 6] Bei rund 3 % der Patienten konnten mit den angewendeten Methoden keine bekannten Gendefekte nachgewiesen werden.[6]

Es besteht keine klare Korrelation zwischen zugrundeliegendem Gendefekt und klinischem Ausmaß der Erkrankung, im Sinne einer variablen phänotypischen Penetranz.[4] Obwohl die genetische Ätiologie sehr klar definiert ist, besteht für keine der Manifestationen in den verschiedenen Organsystem eine klare Genotyp-Phänotyp Korrelation. In einer Studie fanden sich sogar nur bei rund einem Fünftel der Menschen mit nachgewiesener JAG1-Mutation auch

klinische Veränderungen, die eine ALGS-Diagnose klar begründen und rund die Hälfte erfüllten die klinischen Diagnose-Kriterien für ALGS nicht.[7] Damit lässt sich ein zugrundeliegender Gendefekt zwar fast immer bei Betroffenen finden und bestätigt die Diagnose, entscheidend für die Diagnose sind aber die klinischen und histologischen Kriterien, die im Folgenden darstellt werden.

### *Definition von ALGS und Klassifikation*

Der Verdacht auf ein Alagille-Syndrom besteht, wenn die folgenden Kriterien vorliegen [6, 8]:

- 1) Histologischer Nachweis einer Hypoplasie/Mangel an Gallengängen in einer Leberbiopsie.

und

- 2) drei der folgenden 5 Kriterien:

- Cholestase
- Kardiale Veränderungen (vor allem periphere Stenosen der Pulmonalarterie und ihrer Äste)
- Skelett-Abnormalitäten (vor allem sogenannte Schmetterlings-Wirbel)
- Ophthalmologische Veränderungen (vor allem posteriores Embryotoxon)
- Charakteristische Gesichtseigenschaften (sogenannte Gesichtsdysmorphien mit typischer dreieckiger Gesichtsförmigkeit mit einem prominenten Vorderkopf und einem pointierten Kinn, tiefsitzenden Augen mit großem Abstand (Hypertelorismus) und breite Nasenspitze)

Zudem besteht eine relevante Beteiligung der Niere und des Gefäßsystems bei Alagille-Syndrom.[2] Eine neuere, rein klinische Klassifikation – d.h. ohne molekularbiologische Diagnose oder Familienanamnese - definiert eine Diagnose bei Beteiligung von drei der folgenden 7 Organsysteme [2]:

- 1) Leberveränderungen
- 2) Kardiale Veränderungen
- 3) Charakteristische Gesichtsdysmorphien
- 4) Ophthalmologische Veränderungen

- 5) Skelett-Abnormalitäten
- 6) Nierenveränderungen (strukturelle und funktionelle Veränderungen)
- 7) Gefäßbeteiligung (variabel von stummen Hirninfarkten bis zu tödlichen Hirnblutungen)

Die Diagnose ALGS wird meist bestätigt, wenn zu den klinischen Kriterien noch eine heterozygote pathogene Variante in JAG1 oder NOTCH2 molekulargenetisch bestätigt wird.[6] Bei wenigen Patienten (ca. 3 %) lässt sich keine etablierte pathogene Variante molekulargenetisch nachweisen.[9] Mittels optimierter Analyse-Methoden lässt sich dieser Anteil weiter reduzieren.[10]

Ein spezifisches Klassifikationsschema oder gängige Einteilung nach Stadien konnten in der Literatur nicht identifiziert werden. Eine Differenzierung nach Genotypen ist wie oben dargestellt möglich, die jedoch keine Aussage über die klinische Ausprägung erlaubt.

#### *Natürlicher Krankheitsverlauf und Symptome*

In der Liste der Krankheitssymptome sind der cholestatische Pruritus und Hyperbilirubinämie führend. Daneben bestehen weitere Symptome, die klinisch in unterschiedlicher Häufigkeit auftreten. In der folgenden Tabelle ist die Verteilung von Symptomen im Überblick dargestellt:

Tabelle 3-1: Organmanifestationen bei Alagille-Syndrom

Organsystem	Klinische Veränderung	Anteil [%]
Leber	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chronische Cholestase</li> <li>• Cholestatischer Pruritus (<math>\geq 89\%</math>)</li> <li>• Mangelzustände fettlöslicher Vitamine)</li> <li>• Xanthombildung bei Hypercholesterinämie</li> <li>• Mangel bzw. Hypoplasie an Gallengängen</li> <li>• Leberzirrhose</li> </ul>	89 bis 100
Herz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Strukturelle Anomalien, am häufigsten: Verengung/Hypoplasie der peripheren Pulmonalarterien, Fallot-Tetralogie</li> </ul>	90 bis 97
Skelettsystem	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anomalien der Wirbelsäule: Halbwirbel, Schmetterlingswirbel</li> </ul>	33 bis 93
Gesicht	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorstehende Stirn</li> <li>• Tief liegende Augen mit mäßigem Hypertelorismus</li> <li>• Spitzes Kinn</li> <li>• Sattelförmige oder gerade Nase mit knolliger Spitze</li> </ul>	20 bis 97
Auge	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Posteriores Embryotoxon</li> </ul>	78 bis 89
Gefäßsystem	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intrakranielle Blutungen, einschließlich: Epidural, subdural, subarachnoidal und intraparenchymatös</li> <li>• Systemische vaskuläre Anomalien, einschließlich: Aorta, Nieren-, Zöliakie-, obere Mesenterial- und Subclavia-Arterien, ZNS Gefäßaneurysmen</li> <li>• Sonstige: Moyamoya-Syndrom</li> </ul>	15 bis 30
Niere	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nierenanomalien, häufigste: Nieren-Dysplasie, Tubuläre Azidose der Nieren</li> <li>• Uretero-pelvine Obstruktion</li> </ul>	39

Daten aus [4], basierend auf Fallserien von [11-13].

Die folgende Abbildung fasst die Leberveränderungen bei ALGS zusammen:

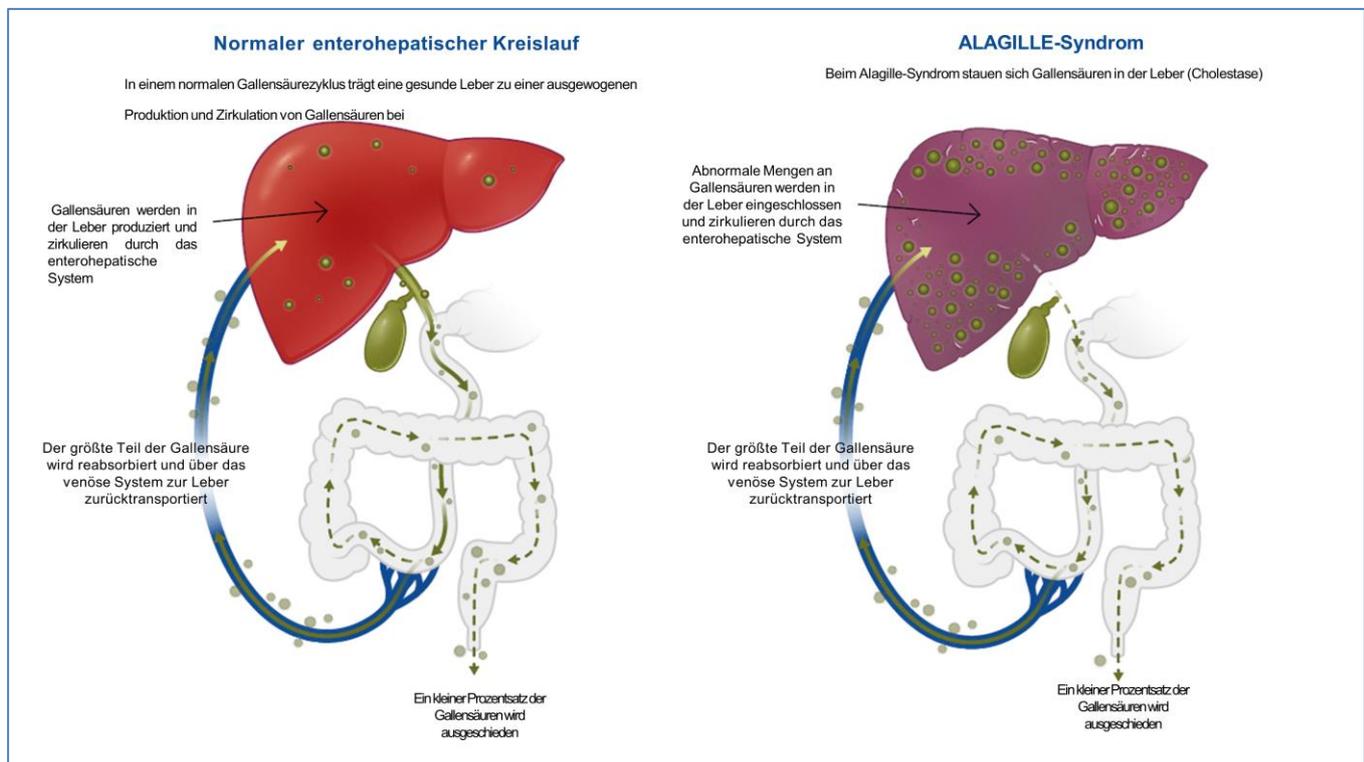


Abbildung 1: Leberveränderungen bei ALGS (Cholestase)

Quelle: eigene Abbildung Mirum Pharmaceuticals

Neben den Organmanifestationen beeinflusst ALGS auch das Wachstum und Gedeihen und die neurokognitive Entwicklung. Mehr als die Hälfte der Patienten unterschreiten die 5te Perzentile für Körpergröße und/oder Gewicht, wobei hierfür verschiedene Ursachen diskutiert werden.[4] Auch bei rund der Hälfte der Patienten bestehen neurokognitive Defizite.[4] Als Ursache hierfür werden neben Vitaminmangel und Malnutrition auch der schwere cholestatische Pruritus und Xanthome, die beide die Lebensqualität deutlich einschränken, diskutiert.[4, 14]

Ein weiterer wichtiger Gesichtspunkt ist das Symptom Fatigue. Dabei ist bekannt, dass Fatigue unter der die ALGS-Patienten leiden, mit dem cholestatischen Pruritus und der assoziierten Schlafstörung zusammenhängt.[15] Es konnte auf der „Multidimensional fatigue scale“, einem 20-Item-Fragebogen mit maximal 100 Punkten, gezeigt werden, dass Patienten mit ALGS eine deutliche Reduktion durch Fatigue auf rund 59 Punkte hatten. Durch eine Behandlung mit Maralixibat kam es zu einer deutlichen Besserung der Fatigue in der multidimensionalen Fatigue-Skala.[16]

Die weiteren schwerwiegenden Effekte des cholestatischen Pruritus bei ALGS auf die Lebensqualität werden weiter unten in einem eigenen Abschnitt zusammengefasst.

Der natürliche Krankheitsverlauf ist häufig geprägt vom Fortschreiten der Cholestase mit progredienter Lebererkrankung und den sekundären Komplikationen von Pruritus, Minderwuchs und hepatischer Osteopathie, die häufig zur Indikation einer Lebertransplantation führt.[5] Die Indikation für eine Lebertransplantation folgt häufig aus dem schweren cholestatischen Pruritus, selbst wenn noch keine Lebererkrankung im Endstadium vorliegt.[12, 17]

Relevante Herzveränderungen bestehen auch häufig bei Patienten mit ALGS. Für das Überleben ist jedoch die leber-bedingte Mortalität entscheidend.[5, 12] Die Berichte mehrerer größerer Patientenserien der letzten Jahre zeigten, dass die Schwere der Leberveränderungen bei ALGS deutlich ausgeprägter ist, als ursprünglich angenommen.[5, 12] Ein Leberversagen kann bereits im Alter von 2 bis 4 Jahren nach einer Periode moderater Cholestase auftreten.[18] Nach einer erfolgten Lebertransplantation ist bei ALGS (trotz teils bestehender Herzveränderungen) das Überleben ähnlich wie bei anderen ähnlichen Erkrankungen ohne Herzveränderungen, wie beispielsweise biliärer Atresie.[19]

Der Krankheitsverlauf von ALGS wurde vor kurzem in einer größeren multizentrischen Analyse untersucht und zeigt, dass die kumulative Häufigkeit von Aszites, Splenomegalie, und Thrombozytopenie, sowie das Auftreten einer klinisch relevanten portalen Hypertension mit dem Alter zunimmt.[5] In dieser Kohorte von ausschließlich US-amerikanischen Zentren erreichten weniger als 25 % der Patienten mit ihrer Leber das Erwachsenenalter von 18 Jahren.[5]

In der internationalen Gala-Studie (<https://www.galastudy.com/publications>; Link überprüft 14.11.2022) zeigte sich, dass mit 10 Lebensjahren noch 54 % (Poster 2020: 57 %) und bis zum Erwachsenenalter nur etwas mehr als 40 % der Patienten mit ALGS mit ihrer eigenen Leber überlebten.[20, 21]

### *Mortalität*

In der größten bisher beschriebenen Kohorte von Patienten mit ALGS lag für alle international beobachteten Patienten das Überleben bei 91 % bzw. 88 % mit 10 bzw. 18 Jahren Lebensalter.[20] Hierbei ist zu bedenken, dass dies bei vielen Patienten nur durch die invasive Intervention einer Lebertransplantation erreicht werden konnte. Das ereignisfreie Überleben der Patienten in der Gala-Studie lag schon nach 2 Jahren nur bei 50 % (siehe Modul 4). Hierbei war ein Ereignis definiert als Operation/Transplantation oder Tod oder Leberdekomensation, letztere definiert als therapiebedürftiger Aszites oder Varizenblutung.

Im Vordergrund der Beeinträchtigung der Patienten mit ALGS steht der cholestatische Pruritus, der schwer behandelbar ist.[3] Auch für das Überleben ist die leber-bedingte Mortalität entscheidend [5, 12]: Bis zum Erwachsenenalter überleben weltweit nur rund 40 % der Patienten mit ALGS mit ihrer eigenen Leber [20, 21].

#### *Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede*

Es sind keine wesentlichen geschlechtsspezifischen Unterschiede im Auftreten aus genetischen Gründen bekannt. Das männliche Geschlecht scheint jedoch mit 55 bis 60 % in neueren genetischen [10] und klinischen Studien hinsichtlich der Prävalenz etwas häufiger betroffen zu sein.[5, 20, 21] Wesentliche regionale Unterschiede im weltweiten genetischen Auftreten sind nicht bekannt.[3, 10]

Hinsichtlich des Alters ist zu berücksichtigen, dass es sich bei ALGS um eine angeborene Erkrankung handelt und entsprechend typischer Weise im Kindesalter häufig durch Cholestase auffällt.[3] Siehe auch Charakterisierung für Deutschland in Abschnitt 3.2.3. Die Cholestase schreitet im Verlauf oft zu schwerer symptomatischer Erkrankung und/oder Leberversagen fort, was wiederum die Ereignisse Tod oder Lebertransplantation verursachen kann.[3],[5, 12],[20]

#### *Lebensqualität (für Patienten und betreuende Personen)*

Basierend auf den komplexen Organmanifestationen, vor allem aber dem cholestatischen Pruritus, haben die betroffenen Patienten eine deutlich eingeschränkte Lebensqualität.[3] Die oft bestehende Wachstumseinschränkung von Kindern mit ALGS trägt hierbei zur eingeschränkten Lebensqualität bei.[22]

Cholestatischer Pruritus ist das besonders belastende Haupt-Symptom bei ALGS.[3, 15] Neben dem Serum-Biomarker Gallensäuren [23] wird vermutet, dass weitere Faktoren wie Schlafstörungen und Fatigue für die Schwere und Belastung durch Juckreiz eine wichtige Rolle spielen.[15] Umgekehrt verursacht der cholestatische Pruritus wiederum Schlafstörungen und (chronische) Fatigue.[2, 24]

Nicht selten erfolgt eine Indikation für eine Lebertransplantation aus den schweren klinischen Symptomen, selbst wenn noch keine Lebererkrankung im Endstadium vorliegt.[5, 12, 17] Bei pädiatrischen Patienten nach Lebertransplantation besteht jedoch eine weiterhin im Vergleich zu gesunden Kindern eine eingeschränkte Lebensqualität.[25] Ein Gesichtspunkt hierbei ist die langfristig notwendige Immunsuppression.[26]

Da die meisten Patienten Säuglinge und Kinder sind, ist ALGS auch eine deutliche Belastung für Eltern und Betreuungspersonen. So wurde gezeigt, dass die Eltern von Kindern mit ALGS eine deutlich geringere Lebensqualität haben als Eltern von gesunden Kindern.[3] Kardiale Erkrankung, eine psychische und Schlafprobleme sind dabei mit schlechterer Lebensqualität

verbunden. Zusammenfassend bedeutet die Erkrankung nicht nur eine Belastung für die Lebensqualität der Patienten, sondern auch die ihrer betreuenden Personen. In einer aktuellen Befragung wurden 95 Eltern von Kindern mit ALGS systematisch hinsichtlich der Erkrankung und Lebensqualität befragt: 46 % der Kinder waren bereits transplantiert.[27] Cholestatischer Pruritus bestand bei 80 % der Patienten, was häufig zu Schlafstörungen (53 %) führt. Insgesamt gaben die meisten Eltern an, dass durch die Erkrankung die Familie insgesamt beeinträchtigt ist, 80 % finanziell beeinträchtigt sind und vor allem die Mütter auch beruflich stark beeinträchtigt werden.[28]

### *Zielpopulation*

Zur Behandlung des cholestatischen Pruritus bei Patienten mit Alagille-Syndrom (ALGS) ab dem Alter von 2 Monaten [1] bestehen keine zugelassenen spezifischen Therapien. Therapeutische Ansätze zur Vermeidung von Mangelzuständen fokussieren oft auf eine Ernährungstherapie mit u.a. *medium chain triglyceride* (MCT)-haltiger Kost und im Bedarfsfall einer Sondenernährung. Nicht selten haben die Patienten dafür eine perkutan angelegte gastrale Ernährungssonde (PEG). Therapeutische Ansätze mit dem Ziel der Beeinflussung des cholestatischen Pruritus, der das besonders belastende Haupt-Symptom bei ALGS ist [3, 15, 27] und derzeit häufig sogar zur Transplantation führt [12, 17] sind unspezifisch und oft nur wenig effektiv: Die EMA stellte im Rahmen der Orphan-Zulassungsverfahrens fest, dass keine zugelassenen befriedigenden Therapieoptionen für cholestatischen Pruritus bei ALGS existieren.[29, 30] Chirurgische Maßnahmen wie die partielle externe biliäre Diversion (PEBD) sind weniger effizient als in der Krankheitsgruppe der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC).[2]

Da nach einer Lebertransplantation –nicht nur hinsichtlich der Symptome des Alagille-Syndroms- der hepatologische Defekt geheilt und eine deutlich andere klinische Situation besteht, unter anderem weil beispielsweise auch eine indizierte, lebenslange immunsuppressive Therapie zum Erhalt des Organs notwendig ist, wird davon ausgegangen, dass Maralixibat nach Lebertransplantation nicht mehr eingesetzt wird. In den klinischen zulassungsbegründenden Studien waren Patienten mit Lebertransplantat explizit ausgeschlossen (siehe Modul 4A). Ein Einsatz von Maralixibat ist daher bei Patienten (ab 2 Monaten) mit cholestatischem Pruritus bei ALGS und vor einer ggf. erfolgenden Lebertransplantation zu erwarten.

Zusammenfassend ist die Zielpopulation von Maralixibat gemäß Fachinformation: „Behandlung des cholestatischen Pruritus bei Patienten mit Alagille-Syndrom (ALGS) ab dem Alter von 2 Monaten“.[1]

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Wie in Abschnitt 3.2.1 dargelegt, ist Alagille-Syndrom eine schwerwiegende, invalidisierende und die Lebensqualität mindernde, erblich bedingte Erkrankung mit erhöhter Mortalität. ALGS ist dabei wesentlich von cholestatischem Pruritus geprägt. Therapeutische Ansätze berücksichtigen die Ernährung zur Vermeidung von Mangelzuständen sowie verschiedene nicht spezifisch zugelassene Therapien mit dem Ziel der Beeinflussung der Leberfunktionsstörung und des cholestatischen Pruritus.[2] Dennoch sind die betroffenen jungen Patienten schwer durch die Erkrankung beeinträchtigt [4, 14] wobei cholestatischer Pruritus das besonders belastende Haupt-Symptom bei ALGS ist [3, 15, 27] und derzeit nicht selten sogar zur Transplantation führt. [12, 17] Die EMA stellte im Rahmen der Orphan-Zulassungsverfahrens fest, dass keine zugelassenen befriedigenden Therapieoptionen existieren.[29, 30]

Die folgende Tabelle fasst die derzeit für den cholestatischen Pruritus eingesetzten Substanzen und deren zugelassenes Anwendungsgebiet zusammen.

Tabelle 3-2: Substanzen mit nicht-zugelassenem Einsatz bei cholestatischem Pruritus bei Alagille-Syndrom und deren zugelassene Anwendungsgebiete

Substanz	Zugelassenes Anwendungsgebiet
<b>Choleretika</b>	
Ursodesoxycholsäure (UDCA)	<p>Aus [31]: Zur Auflösung von Cholesterin-Gallensteinen der Gallenblase. Die Gallensteine dürfen auf dem Röntgenbild keine Schatten geben und sollten nicht größer als 15 mm im Durchmesser sein. Die Funktion der Gallenblase darf, trotz Gallensteinen, nicht wesentlich eingeschränkt sein.</p> <p>Zur Behandlung der primär biliären Zirrhose (PBC) bei Patienten ohne dekompenzierte Leberzirrhose.</p> <p>Kinder und Jugendliche</p> <p>Zur Behandlung einer hepatobiliären Erkrankung im Zusammenhang mit zystischer Fibrose bei Kindern im Alter von 6 Jahren bis unter 18 Jahren</p>

<b>Antibiotika, z.B.</b>	
Rifampicin	<p>Aus [32]: EREMFAT® 600 mg wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern. Zur Behandlung aller Formen der Tuberkulose mit Erregerempfindlichkeit gegen Rifampicin, immer in Kombination mit weiteren gegen die Tuberkuloseerreger wirksamen Chemotherapeutika. Zur Behandlung von pulmonalen, lokalisierten extrapulmonalen sowie disseminierten Infektionen durch nichttuberkulöse Mykobakterien (NTM), immer in Kombination mit weiteren antimykobakteriell wirksamen Antibiotika. Zur Kombinationsbehandlung der Lepra. Andere Infektionen: Zur Kombinationsbehandlung schwerwiegender grampositiver und gramnegativer nicht-mykobakterieller Infektionen mit Erregerempfindlichkeit gegenüber Rifampicin</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grampositive Infektionen: schwere Staphylokokken-Infektionen, die durch Staphylococcus aureus oder S. epidermidis verursacht sind, einschließlich Methicillin-resistenter Staphylokokken (MRSA) [Osteomyelitis, Klappenprothesenendokarditis und Fremdkörper-assoziierte Infektionen]</li> <li>• Gramnegative Infektionen: Zur Kombinationsbehandlung der Brucellose.</li> </ul> <p>Prophylaxe der Meningokokken – Meningitis: zur Behandlung asymptomatischer Träger von Neisseria meningitidis zur Eliminierung von Meningokokken aus dem Nasopharynx. Die Chemoprophylaxe wird für folgende zwei Gruppen empfohlen: den Patienten nach der kurativen Behandlung und vor der Wiedereingliederung in die Gemeinschaft und alle Personen, die innerhalb von 10 Tagen vor dem Krankenhausaufenthalt den Oropharynxsekreten des Patienten ausgesetzt waren. Prophylaxe der Haemophilus influenzae Typ b (Hib)-Meningitis: zur Behandlung asymptomatischer Träger von H. influenzae und als Chemoprophylaxe exponierter Personen mit relevanter Immundefizienz bzw. -suppression. Die allgemein anerkannten Richtlinien zum angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen und speziell antimykobakteriellen Wirkstoffen bei der Behandlung mykobakterieller Infektionen sind zu beachten.</p>
<b>Gallensalzbinder, z.B.</b>	
Colestyramin	<p>Aus [33]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Die gleichzeitige Anwendung von Colestyramin-ratiopharm® mit einem HMG-CoA-Reduktaseinhibitor (Statin) ist als adjuvante Therapie zur Diät angezeigt, um eine additive Reduktion der LDL-Cholesterin-(LDL-C)-Spiegel bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist.</li> <li>- Colestyramin-ratiopharm® als Monotherapie ist als adjuvante Therapie zur Diät zur Reduktion des erhöhten Gesamt- und LDL-Cholesterins bei Patienten mit isolierter primärer Hypercholesterinämie angezeigt, bei denen ein Statin als unangemessen betrachtet wird oder nicht gut vertragen wird.</li> <li>- Chologene Diarrhoen</li> <li>- Pruritus oder Ikterus bei partiellem Gallengangsverschluss</li> </ul>

	<p>Die vor der medikamentösen Behandlung eingeleiteten diätetischen Maßnahmen sollen während der Therapie beibehalten werden.</p> <p>Bisher gibt es keine kontrollierten Langzeitversuche, welche die Wirkung von Colestyramin bei der primären oder sekundären Prävention von Komplikationen der Arteriosklerose belegen.</p>
Bezafibrat	<p>Aus [34]: Bezafibrat-ratiopharm® 200 mg Filmtabletten sind angezeigt als unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht-medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen: – schwere Hypertriglyzeridämie mit oder ohne niedrige HDL-Cholesterinwerte – gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. Die vor der medikamentösen Behandlung eingeleiteten diätetischen Maßnahmen sollen während der Therapie beibehalten werden.</p>
<b>Antihistaminika, z.B.:</b>	
Hydroxyzin	<p>Aus [35]: • Symptomatische Behandlung von Angst- und Spannungszuständen bei Erwachsenen; nicht-psychotische emotional bedingte Unruhezustände. • Ein- und Durchschlafstörungen, sofern sie nicht Folgeerscheinung anderer, behandlungsbedürftiger Grunderkrankungen sind. • Symptomatische Behandlung von Juckreiz bei Nesselsucht (Urtikaria) und Ekzem (Neurodermitis). • Zur Ruhigstellung vor chirurgischen Eingriffen (Prämedikation). Hinweis Nicht alle Angstzustände oder Schlafstörungen bedürfen einer medikamentösen Therapie. Oftmals sind sie Ausdruck körperlicher oder seelischer Erkrankungen und können durch andere Maßnahmen oder eine Therapie der Grundkrankheit beeinflusst werden</p>
<b>Opioidrezeptor-Antagonisten, z.B.:</b>	
Naltrexon	<p>Aus [36]:</p> <p>Zur Anwendung als zusätzliche Behandlung innerhalb eines umfassenden Therapieprogramms einschließlich psychologischer Begleitung für entwöhnte Patienten, die opioidabhängig waren (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4), und zur Unterstützung der Abstinenz bei Alkoholabhängigkeit.</p>
Naloxon	<p>Aus [37]:</p> <p>Nyxoid ist bestimmt für die sofortige Anwendung als Notfalltherapie bei bekannter oder vermuteter Opioid-Überdosierung, die sich als Atemdepression und/oder Depression des Zentralnervensystems (ZNS) manifestiert, sowohl im nicht-medizinischen als auch im medizinischen Umfeld. Nyxoid wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 14 Jahren. Nyxoid ersetzt nicht die Behandlung durch einen Notarzt.</p>
<b>Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), z.B.</b>	
Sertralin	<p>Aus [38]:</p> <p>Sertralin ist indiziert zur Behandlung von:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Episoden einer Major Depression. Rezidivprophylaxe von Episoden einer Major Depression.</li> <li>- Panikstörung, mit oder ohne Agoraphobie.</li> <li>- Zwangsstörung bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren.</li> <li>- Sozialer Angststörung.</li> <li>- Posttraumatischer Belastungsstörung (PTBS).</li> </ul>
<b>Gabapentinoide, z.B.</b>	
Gabapentin	<p>Aus [39]:</p> <p>Epilepsie Gabapentin ist als Zusatztherapie bei Erwachsenen und Kindern von 6 Jahren und älter mit partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung indiziert (siehe Abschnitt 5.1). Gabapentin ist als Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen von 12 Jahren und älter mit partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung indiziert.</p> <p>Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen Gabapentin ist zur Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen wie schmerzhafter diabetischer Neuropathie und postherpetischer Neuralgie bei Erwachsenen indiziert.</p>
Pregabalin	<p>Aus [40]:</p> <p>Neuropathische Schmerzen</p> <p>Lyrica wird angewendet zur Behandlung von peripheren und zentralen neuropathischen Schmerzen im Erwachsenenalter.</p> <p>Epilepsie</p> <p>Lyrica wird angewendet zur Zusatztherapie von partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung im Erwachsenenalter. Generalisierte Angststörungen</p> <p>Lyrica wird angewendet zur Behandlung von generalisierten Angststörungen bei Erwachsenen.</p>

Quelle: Zusammenfassung der Fachinformationen, Liste nach [2, 4, 41-43]

Die oben zusammengestellte Liste mit den zur Zeit in der Kinder- und Jugendmedizin eingesetzten Medikamenten belegt wie invasiv und gleichzeitig limitiert die heutigen therapeutischen Möglichkeiten sind. Trotz obengenannter Therapieansätze bestehen keine befriedigenden und gar keine zugelassenen Therapieoptionen [29] und derzeit führt der cholestatische Pruritus häufig sogar zur Transplantation.[12, 17, 27]

Chirurgische Verfahren wie die biliäre Diversion werden zwar gelegentlich eingesetzt [44], spielen jedoch –im Gegensatz zum Einsatz bei anderen cholestatischen Erkrankungen- kaum eine Rolle.[2]

Neben dem die Lebensqualität mindernden, bestimmenden cholestatischen Pruritus und weiteren Organmanifestationen (siehe Abschnitt 3.2.1) beeinflusst ALGS auch das Wachstum und neurokognitive Entwicklung, wofür verschiedene Ursachen diskutiert werden.[4, 14]

Patienten mit Alagille-Syndrom erleiden nicht selten einen frühen Tod [5, 12] oder benötigen eine Lebertransplantation.[5] Die Indikation für eine Lebertransplantation folgt dabei häufig aus den schweren klinischen Symptomen, selbst wenn noch keine Lebererkrankung im Endstadium vorliegt.[12, 17] In der internationalen Gala-Studie (<https://www.galastudy.com/publications>; Link überprüft 14.11.2022) zeigten sich, dass mit 10 Lebensjahren noch 57 % und bis zum Erwachsenenalter 41 % der Patienten mit ALGS mit ihrer eigenen Leber überlebten [20], siehe auch Modul 4A. Vor allem angesichts der mit einer Lebertransplantation verbundenen Morbidität, aber auch vor dem Hintergrund nur begrenzt verfügbarer Organe und notwendiger langfristiger Immunsuppression, stellt die Lebertransplantation eine individuell sorgfältig abzuwägende Therapieoption dar, welche als letztes Mittel eingesetzt wird.

Insgesamt besteht daher ein erheblicher ungedeckter medizinischer Bedarf für neue medikamentöse Therapien, um den Verlauf und die lebensqualitätsbeeinträchtigende Symptomatik des Alagille-Syndroms und insbesondere den im Vordergrund stehenden cholestatischen Pruritus zu verbessern: Die nicht spezifisch zugelassenen Therapien sind oft nicht ausreichend wirksam und setzen nicht klar definiert an den Ursachen des cholestatischen Pruritus bei ALGS an. Letztlich die chirurgische Lebertransplantation ist eine sorgfältig abzuwägende, stark eingreifende Therapieoption, der zudem eine langfristige medikamentöse Therapie (mit Immunsuppression) nachgelagert ist. Aufgrund Kontraindikationen wie etwa kardialer Beeinträchtigung ist nicht jeder Patient geeignet.[45] Zudem steht die Lebertransplantation schon vor dem Hintergrund limitierter Transplantatzahlen nur begrenzt zur Verfügung.[46]

#### *Therapeutische Option Maralixibat*

Maralixibat wird angewendet „zur Behandlung des cholestatischen Pruritus bei Patienten mit Alagille-Syndrom (ALGS) ab dem Alter von 2 Monaten.“[1]

Maralixibat ist ein anticholestatisches, oral verabreichtes Medikament und erreicht seinen Effekt durch eine starke pharmakologische Hemmung des apikalen natriumabhängigen Gallensäuretransporters (ASBT/IBAT). ASBT/IBAT ist ein auf der luminalen Oberfläche der ilealen Enterocyten liegender transmembraner Proteintransporter und kommt in den letzten 25 % des Dünndarms vor und vermittelt die Aufnahme der konjugierten Gallensäure über die

Bürstengrenzmembran des Enterozyten. Wie in zellbasierten Assays nachgewiesen werden konnte, ist Maralixibat ein potenter, reversibler, hoch selektiver ASBT/IBAT-Inhibitor ( $IC_{50}=0,3$  nM).[47]

Maralixibat wird wegen seines großen Molekulargewichts (710 Da) und der Anwesenheit eines positiv geladenen quartären Stickstoffatoms minimal absorbiert, wodurch die lokale Exposition des Moleküls auf sein Ziel maximiert und die unerwünschte systemische Exposition minimiert wird. Die Maralixibat-vermittelte Blockierung der intestinalen Wiederaufnahme der Gallensäure durch ASBT/IBAT unterbricht den enterohepatischen Kreislauf, wodurch die fäkale Gallensäuren-Exkretion gesteigert und die Serum-Gallensäure-Spiegel gesenkt werden. Dadurch werden die klinischen Auswirkungen der Cholestase verbessert [47], siehe auch Modul 4A.

#### *Deckung des therapeutischen Bedarfs durch das zu bewertende Arzneimittel*

Der ungedeckte medizinische Bedarf bei Patienten mit dem Alagille-Syndrom liegt primär darin, die Cholestase und den bestimmenden cholestatischen Pruritus zu reduzieren und somit die stark beeinträchtigte Lebensqualität zu verbessern.[3, 15] Weiterhin gilt es, das Überleben ohne Lebertransplantation zu verbessern (siehe Mortalität in Abschnitt 3.2.1). Weitere wichtige Therapieziele sind die -durch cholestatischen Pruritus mitbedingten- Wachstumseinschränkung und Xanthome, die beide die Lebensqualität deutlich einschränken.[4, 14]

Diese Therapieziele werden mit den heute eingesetzten, nicht zugelassenen medikamentösen Therapieoptionen nicht erreicht.[2] Die EMA stellte im Rahmen der Orphan-Zulassungsverfahren fest, dass keine zugelassenen befriedigenden Therapieoptionen existieren, weshalb Maralixibat Orphan Status besitzt.[29]

Dieser therapeutische Bedarf bei Alagille-Syndrom wird durch Maralixibat als erste und einzige spezifisch zugelassene Therapieoption gedeckt: Es wirkt spezifisch auf die krankheitsbedingte Akkumulation toxischer Gallensäuren durch fäkale Gallensäuren-Exkretion und Senkung der Serum-Gallensäure-Spiegel. Dadurch werden die klinischen Auswirkungen der Cholestase verbessert [47], siehe auch Modul 4A: dies betrifft den morbiditätsbestimmenden cholestatischen Pruritus und die dadurch beeinträchtigte Lebensqualität.[48] Auch die bei ALGS erhöhten Cholesterinwerte werden durch Maralixibat gesenkt. So kann insgesamt mit Maralixibat das transplantatfreie Überleben und die Lebensqualität der Patienten - weit überwiegend Kinder - verbessert werden, und positive Effekte auf Wachstum und Xanthome erreicht werden (siehe Modul 4A).

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Die Datenlage zur Punkt- sowie zur Lebensprävalenz und zur Inzidenz von Alagille-Syndrom mit cholestatischem Pruritus ist für Deutschland wie auch weltweit beschränkt. Es existiert im derzeit gültigen Katalog ICD-10 der WHO jedoch kein spezifischer Verschlüsselungscode, was entsprechend Analysen erschwert. Der ICD-10 Code Q44.7 „Sonstige angeborene Fehlbildungen der Leber“ umfasst eine Vielzahl von angeborenen Leberveränderungen, und auch explizit das Alagille-Syndrom. Analysen mit spezifischeren Codes wie beispielsweise dem Alpha-ID oder ICD-11 sind bisher nicht verfügbar.

Die im Anwendungsgebiet Maralixibat notwendige „cholestatiche Lebererkrankung“ [1] muss ebenso wie die Bedingung „Pruritus“ und die Altersbeschränkung ab 2 Monaten [1] geeignet berücksichtigt werden. Um eine möglichst repräsentative und verlässliche Abschätzung der Inzidenz (als des Zeitraumes des häufigsten Auftretens) und der Prävalenz (als der Anzahl der zu einem bestimmten Zeitpunkt oder über die Lebenszeit Erkrankter) in Deutschland zu ermöglichen, werden daher nachfolgend mehrere mögliche Berechnungsansätze verfolgt.

Grundsätzlich handelt es sich bei Alagille-Syndrom mit cholestatischem Pruritus um eine chronische Erkrankung mit Erstauftreten im frühen Kindesalter. Entsprechend hat die (Lebenszeit-)Prävalenz für die Zielpopulation eine besondere Relevanz. Die Inzidenz wird diesbezüglich nur ergänzend dargestellt.

Die Patientenzahl in Deutschland wird basierend auf einer *systematischen Literatursuche* zu Veröffentlichungen zur Epidemiologie, ausgehend von (genetischer) Häufigkeit bei Geburt hergeleitet. Dieser Ansatz wurde gewählt, um das Auftreten der Erkrankung in der Bevölkerung möglichst umfassend zu erfassen. Dementsprechend wurde für diesen Ansatz besonderes Gewicht darauf gelegt ausschließlich epidemiologische Untersuchungen mit Aussagekraft für die deutsche Bevölkerung zugrunde zu legen. Basierend auf der in untenstehender Tabelle 3-6 identifizierten, internationalen epidemiologischen Zahlen ergibt sich eine (Geburts-)Inzidenz von Alagille-Syndrom zwischen 1:70.000 und 1:30.000, die auf die jeweilige Geburtenzahl anzuwenden ist. Geeignete Schätzungen zur Prävalenz konnten nicht in der Literatur identifiziert werden.

Ergänzend und validierend werden Versorgungsdaten zu Lebertransplantationen in Deutschland betrachtet: Hierzu erfolgte eine Analyse von deutschen Versorgungsdaten zur Lebertransplantation, um hieraus soweit möglich Schlussfolgerungen für Deutschland abzuleiten. Im Rahmen der bestehenden Limitationen bei der Datenlage aufgrund der Seltenheit von Alagille-Syndrom ergänzt diese Analyse die Literaturdaten zur Epidemiologie.

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

Tabelle 3-3: Prävalenz und Inzidenz im Überblick (basierend auf Ansatz 1)

	<b>Prävalenz</b>	<b>Inzidenz</b>
Alagille-Syndrom mit cholestaticher Lebererkrankung	158 – 428 Patienten (Herleitung in Abschnitt 3.2.4)	10 - 27 Patienten/Jahr, Geburts-Inzidenz 1:70.000 bis 1:30.000
Alter / Mortalität	Überleben bei 91 % bzw. 88 % mit 10 bzw. 18 Jahren Lebensalter. [20] Nur 40 % erreichen das Erwachsenenalter ohne „Endpunkt“ wie Lebertransplantation oder Tod [20]	
Geschlecht	etwa 55-60 % männlich [10],[5, 20, 21]	
Angegeben sind jeweils die <u>bevölkerungsbasierten</u> Schätzer für Deutschland, basierend auf Tabelle 3-6 und Tabelle 3-8.		

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

Die Diagnose Alagille-Syndrom wird weit überwiegend im Kindesalter erstmals gestellt. Dabei geht man davon aus, dass rund  $\geq 90$  % der Fälle durch ALGS:JAGGED1 (im Notch-Signalweg) verursacht sind.[3, 4, 6] Nur bei rund 3 % der klinisch identifizierten Patienten fanden sich bisher keine bekannten Gendefekte.[6] Es besteht keine klare Korrelation zwischen

zugrundeliegendem Gendefekt und klinischem Ausmaß der Erkrankung, im Sinne einer variablen phänotypischen Penetranz.[4]

Es sind keine spezifischen Ursachen bekannt, weshalb eine Zu- oder Abnahme der Inzidenz in Europa erfolgen sollte. Entsprechend spielen für die Prävalenz die Bevölkerungsentwicklung sowie die Mortalität der Patienten eine bedeutende Rolle. Darüber hinaus ist der Umstand einer zunehmenden „Awareness“ für die Diagnose zu berücksichtigen. Dies beeinflusst jedoch nicht die genetisch determinierte Erkrankungshäufigkeit, sondern reduziert gegebenenfalls die „Dunkelziffer“ beziehungsweise führt zu einer rascheren Diagnose. Insgesamt lässt vor allem die erhöhte Awareness für die Diagnose eine leichte Zunahme der Diagnosestellungen vermuten, nicht jedoch der Erkrankung selbst. Da diese und weitere unbekanntere Einflussfaktoren nicht verlässlich quantifiziert werden können, wird im Folgenden auf die Bevölkerungsentwicklung fokussiert.

### Bevölkerungsentwicklung und Mortalität

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

Tabelle 3-4: Erwartete Entwicklung des Anteils Einwohner mit Alter über ausgewählten Altersgrenzen in Deutschland bis 2026

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

Quelle: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/> (Annahmen G2, L2, W1; Daten und Link überprüft 14.11.2022)

Aus der Demographie ist somit insgesamt kaum eine Änderung zu erwarten: weder aus der Einwohnerzahl insgesamt noch aus der Verteilung Kinder versus Erwachsene. Inwieweit insbesondere ein Szenario mit hohem Wanderungssaldo („W3“) auftritt und auch die Fallzahl beeinflusst, erscheint heute nicht ausreichend sicher einzuschätzen, weshalb von keiner relevanten Beeinflussung durch die demographische Entwicklung für die nächsten Jahre ausgegangen wird.

Eine verlässliche Aussage zur Entwicklung der Mortalität von Patienten mit Alagille-Syndrom im Zeitverlauf lässt sich nicht treffen. Ältere Zahlen in der Literatur geben Mortalitätsraten für Patienten mit Alagille-Syndrom zwischen 11 % und 35 % an.[3] In der größten bisher beschriebenen Kohorte von Patienten mit ALGS lag für alle international beobachteten Patienten das Überleben bei 91 % bzw. 88 % mit 10 bzw. 18 Jahren Lebensalter. [20] Hierbei ist zu bedenken, dass dies bei mehr als der Hälfte der Patienten nur dank einer Lebertransplantation erreicht wurde.

Positive Effekte einer frühzeitigeren und effektiveren Therapie, auch durch Maralixibat, sind wahrscheinlich, aber noch nicht quantifizierbar. Ebenso wahrscheinlich, aber noch nicht messbar, ist ein positiver Effekt einer qualitativen Verbesserung insbesondere frühzeitiger aber auch lebensbegleitender Therapien auf die langzeitige Morbidität.

#### Entwicklung der stationären Diagnosen im Zeitverlauf als Anhaltspunkt

Es ist kein spezifischer Code im ICD-10-System für Alagille-Syndrom verfügbar. Der Code Q44.7 „Sonstige angeborene Fehlbildungen der Leber“ beinhaltet neben Alagille-Syndrom auch weitere Veränderungen wie andere cholestatische Erkrankungen. Allerdings ist die stationäre Diagnosequalität seit vielen Jahren hoch qualitätsgesichert, so dass diese Darstellung grundsätzlich eine höhere Aussagekraft als beispielsweise ambulante Daten besitzt. Verzerrungen ergeben sich unter anderem aus geänderter Inanspruchnahme / geändertes Behandlungsverhalten ambulant versus stationär sowie der nicht bestehenden Spezifität der Verschlüsselung für Alagille-Syndrom, so dass nur begrenzt Rückschlüsse möglich sind.

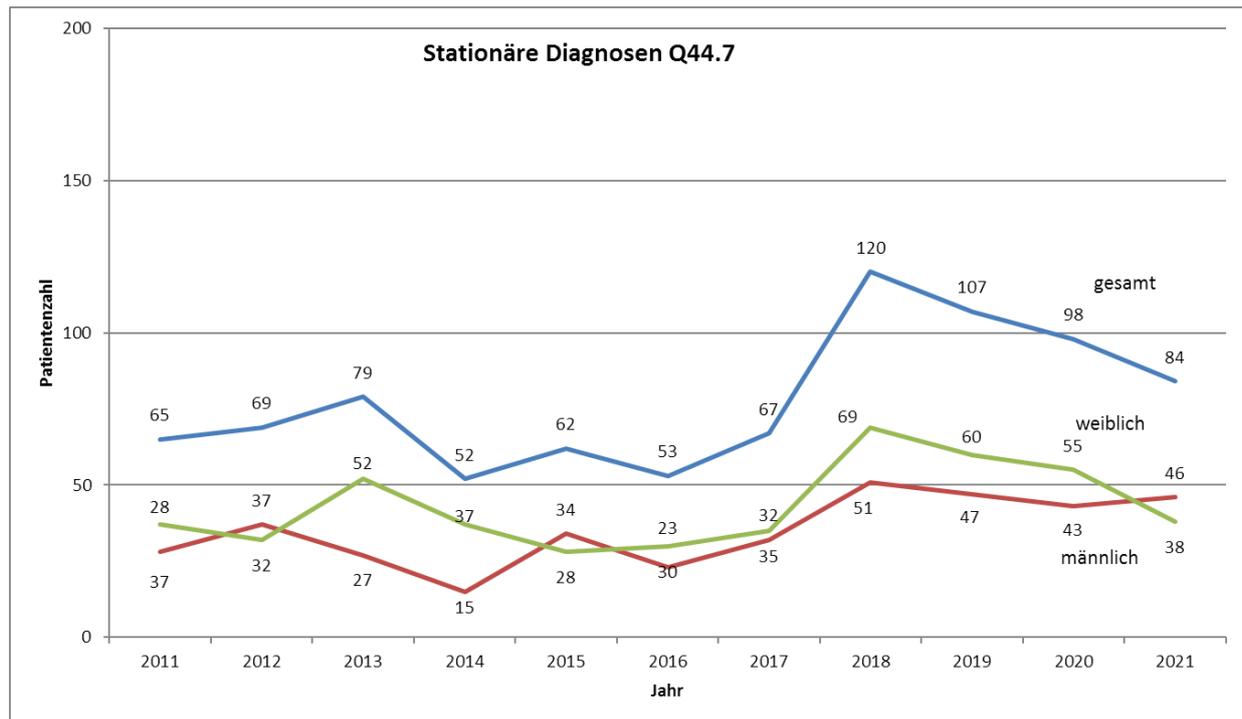


Abbildung 2: Alle stationären Fälle in Deutschland mit Diagnose Q44.7 “ Sonstige angeborene Fehlbildungen der Leber“

Quelle: Berichte „Tiefgegliederte Diagnosedaten“ der dargestellten Jahre, veröffentlicht durch das Statistische Bundesamt ([https://www.statistischebibliothek.de/mir/receive/DESerie\\_mods\\_00000950](https://www.statistischebibliothek.de/mir/receive/DESerie_mods_00000950); Daten und Link überprüft 14.11.2022)

Es zeigt sich über die Jahre eine stabile stationäre Diagnosezahl für die ICD Q44.7. Nach einem auffälligen Diagnoseanstieg im Jahr 2018 ist die Zahl seitdem wieder rückläufig. Mögliche Erklärungen hierfür sind kurzfristige Veränderungen in der Bevölkerungsstruktur oder auch Behandlungsmustern, wenn es sich nicht um rein zufällige Schwankungen handelt.

In der Detailauswertung nach Altersgruppen zeigt sich spezifisch für die Altersgruppen 0 bis 1 Jahre im Jahr 2018 ein Anstieg, während die anderen Altersgruppen weitgehend stabil blieben. Im Verlauf reduzierte sich die Diagnosehäufigkeit vor allem in der Altersgruppe 0 bis 1 Jahre wieder auf das Niveau der Vorjahre:

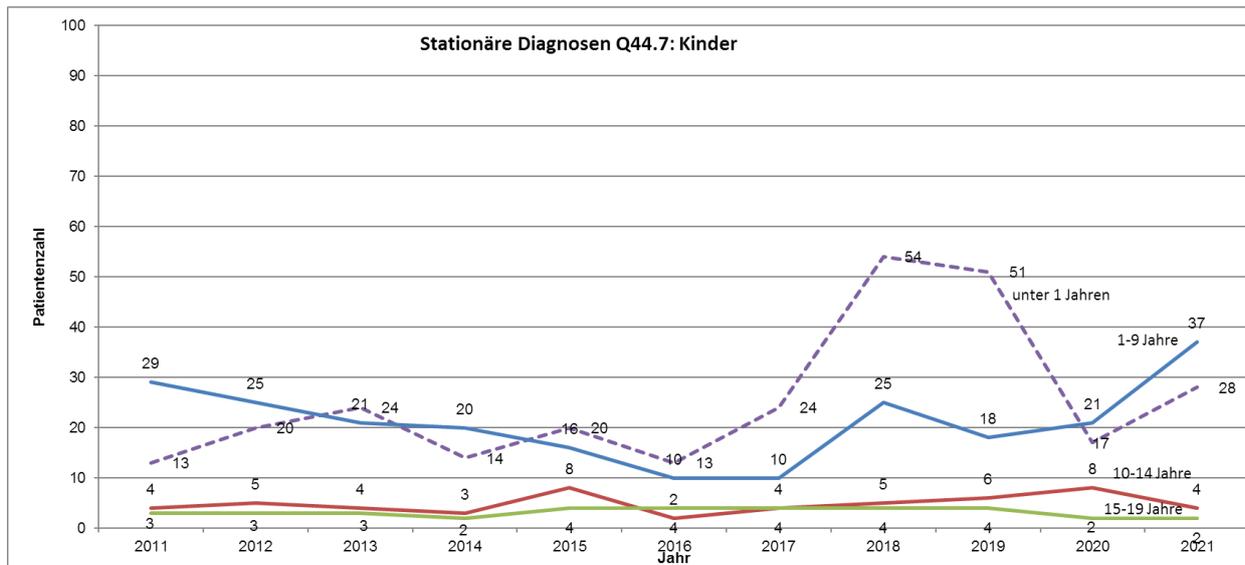


Abbildung 3: Alle stationären Fälle in Deutschland mit Diagnose Q44.7 “Sonstige angeborene Fehlbildungen der Leber“ – Kinder Altersgruppen

Quelle: Berichte „Tiefgegliederte Diagnosedaten“ der dargestellten Jahre, veröffentlicht durch das Statistische Bundesamt ([https://www.statistischebibliothek.de/mir/receive/DESerie\\_mods\\_00000950](https://www.statistischebibliothek.de/mir/receive/DESerie_mods_00000950); Daten und Link überprüft 14.11.2022)

Linie für Patienten unter 1 Jahr gestrichelt dargestellt

Betrachtet man im Folgenden (Abbildung 4) die Altersverteilung aller Krankenhausfälle mit der Diagnose Q44.7 im Jahr 2021 insgesamt, so zeigt sich, dass Kinder hier besonders prominent vertreten sind: etwa mehr als 80 % der stationären Patienten waren unter 18 Jahren. Dieser hohe Anteil spiegelt sich auch in der Studienpopulation von Patienten mit Alagille-Syndrom wieder (siehe Modul 4A, Demographie) und gibt sowohl die große Dynamik der Symptomentwicklung im Kindes- und Jugendalter als auch die Betonung der in diesem Lebensabschnitt zumeist stattfindenden Erstdiagnostik wider.

Von den stationär mit der Diagnose Q44.7 behandelten Patienten waren –über die Jahre 2011 bis 2021 gemittelt- rund 44 % männlich. Im Datenjahr 2021 (Abbildung 4) waren hingegen 45 % weiblich und 55 % männlich.

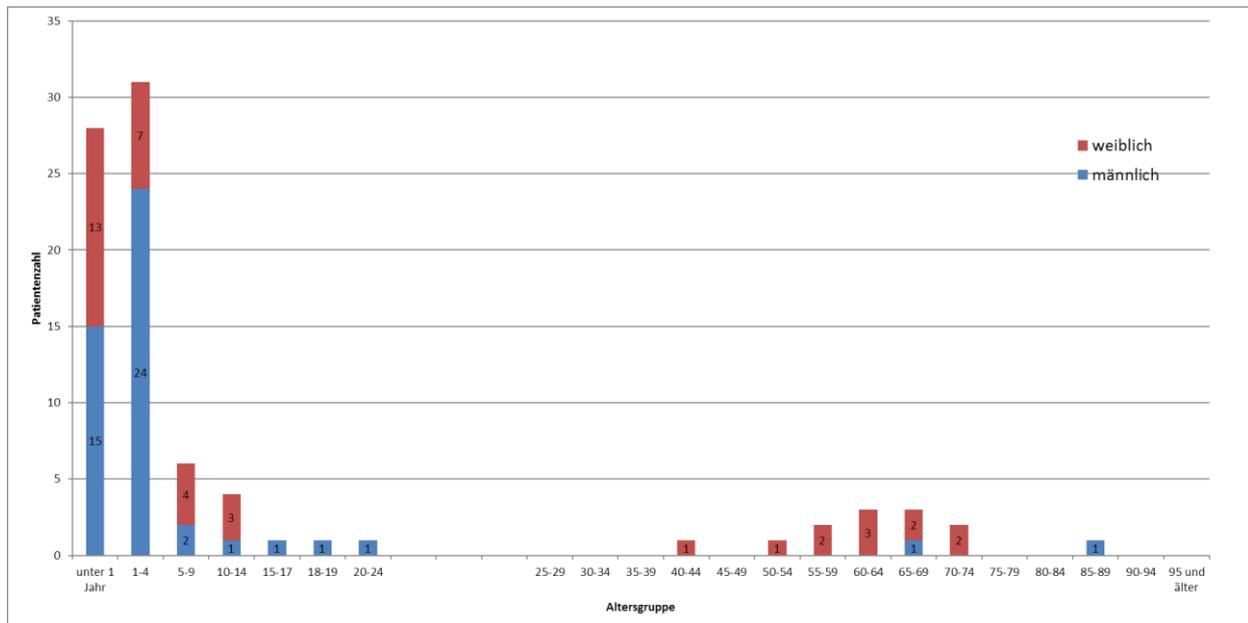


Abbildung 4: Altersverteilung im Jahr 2021 aller stationären Fälle in Deutschland mit Diagnose Q44.7 “Sonstige angeborene Fehlbildungen der Leber“

Quelle: Berichte „Tiefgegliederte Diagnosedaten“ der dargestellten Jahre, veröffentlicht durch das Statistische Bundesamt ([https://www.statistischebibliothek.de/mir/receive/DESerie\\_mods\\_00000950](https://www.statistischebibliothek.de/mir/receive/DESerie_mods_00000950); Daten und Link überprüft 14.11.2022)

### Erwartete Entwicklung der Epidemiologie (Inzidenz, Prävalenz)

Insgesamt und auf der Grundlage der erwarteten weiteren Bevölkerungsentwicklung (Tabelle 3-4) sowie der in Abbildung 2 und Abbildung 3 dargestellten Überblicksdaten zu Diagnosezahlen ist nicht von einer relevanten Änderung der Patientenzahlen mit Alagille-Syndrom auszugehen, eventuell von einer leichten Zunahme. Wesentliche Änderungen sind wenn dann vor allem basierend auf deutlichen Bevölkerungsbewegungen denkbar. Für eine detaillierte Schätzung für die nächsten Jahre liegen jedoch keine ausreichenden Daten vor, weshalb hierzu keine Darstellung erfolgt.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Behandlung des cholestatischen Pruritus bei Patienten mit Alagille-Syndrom (ALGS) ab dem Alter von 2 Monaten	293 Patienten (158– 428)	258 Patienten (139 – 377)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Angaben in Tabelle 3-5 beruhen auf folgenden Grundlagen:

Wie in Abschnitt 3.2.3 bereits überblicksweise dargestellt, wurden zur besseren Abschätzung der Zielpopulation in Deutschland ein epidemiologischer Ansatz basierend auf einer systematischen Literatursuche verfolgt. Ergänzend wird ein Ansatz –validierend- basierend auf den deutschen Versorgungsdaten zu Lebertransplantationen dargestellt.

Die Methodik und Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt:

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

Dieser Ansatz wurde gewählt, um das Auftreten der Erkrankung in der Bevölkerung möglichst umfassend zu erfassen. Dementsprechend wurde für diesen Ansatz besonderes Gewicht darauf gelegt, ausschließlich epidemiologische Untersuchungen mit Aussagekraft für die deutsche Bevölkerung zugrunde zu legen.

Es wurde eine systematische Literatursuche (SLR) nach relevanten Publikationen durchgeführt (Suchdatum 19.01.2022; letzte Update-Suche am 18.11.2022), um Inzidenz und Prävalenz von Alagille-Syndrom zu ermitteln. Eingeschlossen wurden Studien, die eine repräsentative Aussage auf die Bevölkerung zulassen, d.h. möglichst bevölkerungsbasierte Studien. Details zur Suche in Medline und Embase, einschließlich Suchstrategie und Flussdiagramm, finden sich in Abschnitt 3.2.6.

In der SLR wurden letztlich weltweit insgesamt 543 Treffer ins Abstract-/Titelscreening aufgenommen und 21 Veröffentlichungen mit Aussagen zur Inzidenz und/oder Prävalenz von Alagille Syndrom für das Volltextscreening identifiziert. Hiervon lieferten lediglich 4 internationale Publikationen relevanten Daten. Details zur Suche, einschließlich Suchstrategie und Flussdiagramm, finden sich in Abschnitt 3.2.6. Aus den Inzidenz- und Prävalenzraten der eingeschlossenen 4 relevanten Einzelstudien wurden Spannen für Inzidenz und Prävalenz ermittelt. Die folgende Tabelle 3-6 fasst die Ergebnisse der eingeschlossenen epidemiologischen Studien zusammen (Sortierung nach Erscheinungsjahr).

Tabelle 3-6: Übersicht zu identifizierten Studien zur Prävalenz und Inzidenz von Alagille-Syndrom (Ansatz 1)

Nr	Studie	Design	Land	Population, Alter	Diagnose von Alagille	Berichtete Inzidenz oder Prävalenz	genetischer Nachweis	Anmerkungen
1	Danks et al., 1977 [49]	Prospektive Studie an allen medizinischen Einrichtungen im Bundesstaat Victoria zwischen 1963 und 1974. Neugeborene mit extrahepatischer und intrahepatischer Gallengang-	Australien	790.385 Neugeborene, davon 171 mit einer der drei Erkrankungen EHBA, IHBA oder NNH, davon 11 mit intrahepatischer Gallengang-atresie (Alagille)	klinische Merkmale, Diagnose über u.a. Laparotomie /Colangiographie	1 von 70:000	nein	Diagnostik der intrahepatischen Atresie bei Gelbsucht durch den Ausschluss von extrahepatischer Atresie mittels Cholangiographie

		atresie (EHBA bzw. IHBA) sowie neonataler Hepatitis (NNH) wurden für die Studie beobachtet						
2	Powell et al; 2003 [50]	Prospektive Beobachtungsstudie über zwei Jahre, Ermittlung der Aussage von Bilirubinwerten auf nachfolgend beobachtete klinische Lebererkrankung	UK/ Birmingham	Neugeborene < 28 Tagen	klinische Alagille Diagnose in der Hepatologie des zuständigen Bezirkskrankenhauses	1 von 27.654	unklar, eher nein	
3	Leonard et al; 2014 [51]	Keine Studie: Clinical utility gene card	weltweit	Neugeborene		1: 30.000 bis 50.000 geschätzt auf der Basis von Danks et al und Kamath 2003 (Genetik vs. Klinik)	zum Teil	.
4	Kamath et al; 2018 [3]	Systematic Review	weltweit	Patienten jeden Alters mit Alagille-Syndrom (klinisch oder genetisch)		Inzidenzen von Danks (1:70.000) und Leonard (1:30.000 bis 50:000)	-	

Basierend auf der in obiger Tabelle 3-6 identifizierten, internationalen epidemiologischen Zahlen erfolgt die Schätzung für die Zielpopulation in Deutschland: die Inzidenz von Alagille-Syndrom liegt zwischen 1:70.000 und 1:30.000. Geeignete Schätzungen zur Prävalenz konnten nicht in der Literatur identifiziert werden.

#### *Ableitung der Prävalenz*

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der GKV werden über mehrere Schritte ermittelt, die in der nachfolgenden Tabelle 3-8 zusammengefasst werden.

Tabelle 3-7: Übersicht der Schritte zur Ermittlung der Patientenpopulation

Schritt		Anteil	Ergebnis Patientenzahl
<b>1</b>	Geschätzte jährliche Geburtsinzidenz Alagille	1:70.000 bis 1:30.000	11-27 pro Jahr
<b>2</b>	davon mit Cholestatischem Pruritus	89 bis 100 %	10-27 pro Jahr
<b>3</b>	geschätzte Prävalenz		158 - 428
	[Ohne Patienten unter 2 Monaten]	Unter 2 Monaten: 2 bis 4 Patienten	[2 – 4]
<b>4</b>	davon Patienten in der GKV	88,1 %	149 – 387

## Schritt 1 Geburtsinzidenz:

Die aus der systematischen Literatursuche identifizierte Inzidenz von Alagille-Syndrom zwischen 1:70.000 und 1:30.000 (Tabelle 3-6) ergibt für Deutschland jährlich zwischen 11 und 27 neu betroffene Patienten. Dieser Geburtsinzidenz werden für Deutschland im Jahr 2021 insgesamt 795.500 Lebendgeborene Neugeborene zugrunde gelegt ([https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Geburten/Geburten\\_n.html](https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Geburten/Geburten_n.html), Link überprüft 18.11.2022), da sich die Inzidenzen der identifizierten Literatur auf lebend geborene Kinder beziehen. Die Genhäufigkeit des zugrundeliegenden genetischen Defekts, d.h. vor allem von ALGS:JAGGED1, kann aus verschiedenen Gründen wie unvollständiger Penetranz, aber auch Hardy-Weinberg-Dysequilibrium davon abweichen. Das Anwendungsgebiet von Maralixibat setzt jedoch eine klinisch manifeste Erkrankung voraus [1], weshalb auf betroffene Patienten abgestellt wird.

## Schritt 2 Cholestatischer Pruritus:

Für die Zielpopulation von Maralixibat, Alagille-Patienten mit cholestatischem Pruritus [1] ist der entsprechende Anteil von Patienten an allen Patienten mit Alagille-Syndrom zu berücksichtigen. Dieser Anteil liegt zwischen 89 % und 100 % (Tabelle 3-1) Hieraus ergibt sich eine Änderung der in Schritt 1 ermittelten Inzidenz-Spanne auf nun 10 (aus 89 %\*11) bis 27 Patienten in Deutschland.

## Schritt 3 Prävalenz:

Um aus der Inzidenz die Prävalenz abzuleiten, ist die Lebenserwartung eine zentrale Größe.

In der größten bisher beschriebenen Kohorte von Patienten mit ALGS (GALA-Kohorte) lag für alle international beobachteten Patienten das Überleben bei 91 % bzw. 88 % mit 10 bzw. 18 Jahren Lebensalter.[20] Zusätzlich ist zu bedenken, dass dies bei vielen Patienten mit einer

Lebertransplantation erreicht wurde: durch Maralixibat soll jedoch gerade das transplantat-freie Überleben verbessert werden. Im Langzeit-Vergleich von GALA mit Maralixibat (siehe auch Modul 4A und Modul 5) wurde das ereignisfreie Überleben als Endpunkt zugrunde gelegt, d.h. neben Tod wurden auch insbesondere Lebertransplantation berücksichtigt. Da durch diese Behandlung eine grundsätzlich andere klinische Situation geschaffen wird, als bei medikamentös behandelten Patienten mit Alagille-bedingter Cholestase und eigener Leber (Zielpopulation), wurde das kombinierte Überleben aus Gala zugrundegelegt und auch Lebertransplantationen berücksichtigt. Auch waren in den klinischen zulassungsbe gründenden Studien Patienten mit Lebertransplantat explizit ausgeschlossen (siehe Modul 4A):

Das Baseline-Alter in GALA lag bei 4,3 Jahren im Median.[20, 21] Nach 6 Jahren Follow-up leben noch 50 % der Patienten mit eigener Leber, rund 40 % erreichen das Erwachsenenalter ohne „Endpunkt“ ([20], siehe auch Modul 4A). Aus den beobachteten Werten zum ereignisfreien (nicht transplantieren) Überleben in der GALA Studie [20] lässt sich untenstehende Überlebensfunktion modellieren. Hierfür wurden die mittlerweile verfügbaren Daten der Vollpublikation [20] herangezogen, wobei das Transplantationsfreie Überleben für europäische Patienten verwendet wurde: Die Kurven und wesentlichen Daten hierzu wurden aus dem Anhang der Publikation (Supplementary Fig. 2 von [20]) entnommen. An die digitalisierten Kurven wurde eine Funktion wie folgt angepasst:

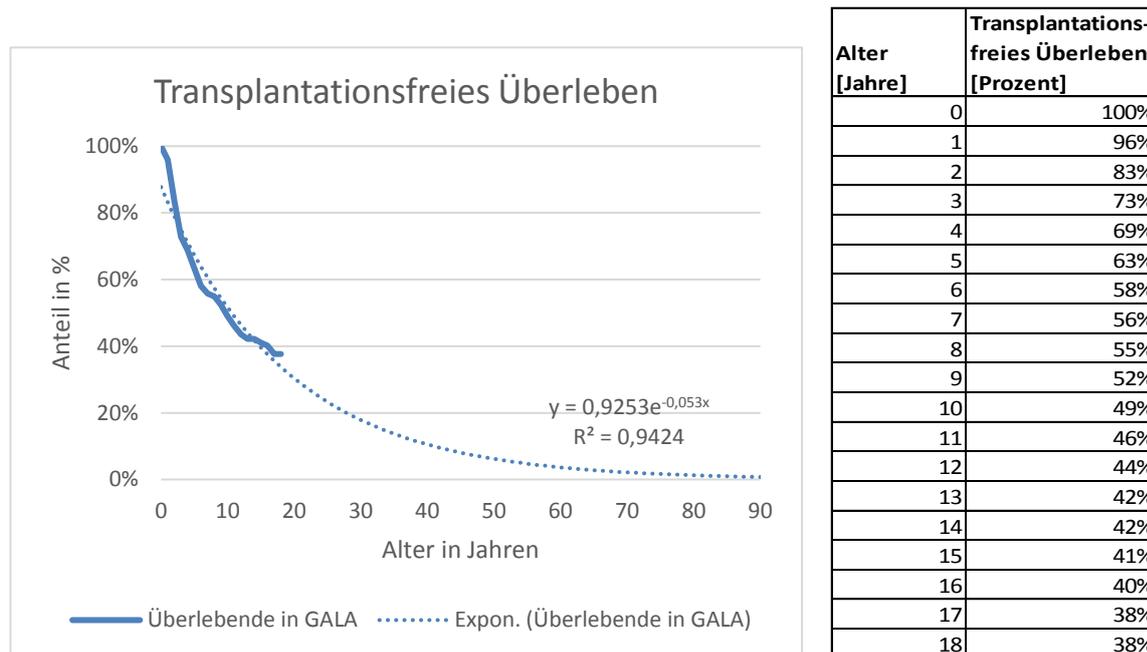


Abbildung 5: Modellierte Überlebensfunktion aus GALA

Mit dem Integral dieser angepassten Funktion über die Lebenszeit (bis maximal 100 Jahre) berechnet sich dann in Schritt 4 die Prävalenz.

Anwendung ab 2 Monaten:

Es ist hierbei zu berücksichtigen, dass Maralixibat nur für Patienten ab mindestens 2 Monaten Lebensalter zugelassen ist [1]: deshalb muss die Zielpopulation geeignet (für 2 Monate Lebenszeit) reduziert werden. Diese 2 bis 4 Patienten sind in der integrierten Lebenszeitfunktion berücksichtigt.

Somit ergeben sich insgesamt zwischen 158 und 428 prävalente Patienten.

## Schritt 4 GKV-Population:

In einem weiteren Schritt wird berücksichtigt, dass von 83,237124 Millionen Bundesbürgern [52], im Jahr 2021 etwa 73,294 Millionen in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert sind [53], d.h. 88,1 %. Entsprechend ergibt sich für die Prävalenz in der GKV zwischen 139 und 377 Patienten.

Tabelle 3-8: Zielpopulation für Alagille-Patienten ab 2 Monaten mit cholestatischem Pruritus ermittelt mittels Literaturansatz (Ansatz 1)

<b>Erkrankung</b>	<b>Patientenzahl Deutschland insgesamt</b>	<b>GKV-Patienten (88,1 % der Patienten)</b>
Prävalenz * (Alagille: 1:70.000 bis 1:30.000)	158 – 428	258 [139 – 377]
Inzidenz # (Alagille-Syndrom: 1:70.000 bis 1:30.000 Geburten)	10 - 27	17 [9 - 24]
* errechnet wie oben im Text dargestellt # Bezogen auf 795.500 Geburten in Deutschland im Jahr 2021 GKV = Gesetzliche Krankenversicherung		

Zusammenfassend ergibt sich damit aus dem Literaturansatz für Deutschland eine Zielpopulation von 258 (Spannweite 139 bis 377) GKV-Patienten insgesamt.

### Validierung Ansatz basierend auf Versorgungsdaten zu Lebertransplantationen in Deutschland

Es wurde -validierend- ausgehend von den Lebertransplantationen in Deutschland die Prävalenz von Patienten mit Alagille-Syndrom abgeschätzt, da bekannt ist, dass viele Patienten eine Lebertransplantation erhalten.

Schritt 1:

In Deutschland erfolgten im Jahr 2021 nach Angaben der DSO ([www.dso.de](http://www.dso.de); Link überprüft 01.08.2022):

- insgesamt 834 Lebertransplantationen (780 postmortal und 54 Lebend- und Domniospenden)
- Davon werden insgesamt 104 Transplantationen mit einer ICD-10 Hauptdiagnose Q44 angegeben.
- Davon werden spezifisch für Kinder bis 15 Jahren (152 Fälle) insgesamt 68 Transplantation mit einer Hauptdiagnose Q44 angegeben.[46]

Schritt 2:

Der Anteil von Alagille-Syndrom an Patienten mit Lebertransplantation: hierzu wurden Arbeiten identifiziert, die den Anteil von ALGS an einzelnen Zentren ermitteln:

- 1,9 % der Transplantationen am Universitätsklinikum Essen. Analysiert wurden in einer Dissertationsarbeit die Daten aller Kinder und Jugendlichen mit Lebertransplantation zwischen 2010 und 2017.[54]
- In der Literatur wurden die Ergebnisse über 30 Jahre Lebertransplantationen bei Kindern, insgesamt 16641 Transplantationen bei 14515 Zentren in Europa berichtet.[55] Davon waren 334 Patienten mit Alagille, was einem Anteil von 2,3 % (334/14515) entspricht.
- 0,4 % der Transplantationen an der Uniklinik Bonn. Analysiert wurden in einer Disseratationsarbeit die Daten aller Patienten mit Lebertransplantation am Zentrum zwischen 1990 und 2012.[56]

Basierend auf diesen Anteilen ergeben sich aus [54]:  $1,9\% * 152 = 2,9$  bzw. aus [55]:  $2,3\% * 152 = 3,5$  bzw. aus [56]:  $0,4\% * 834 = 3,3$  Patientinnen und Patienten jährlich in Deutschland, die aufgrund cholestatischer Lebererkrankung bei Alagille-Syndrom

transplantiert werden. Nimmt man an, dass rund die Hälfte der Patienten transplantiert werden [20], so wären das rund 6 bis 7 inzidente Patienten pro Jahr. Diese Zahl liegt etwas unter den inzidenten Patienten pro Jahr, die aus dem Literaturansatz ermittelt wurden (10 bis 27 Patienten in Tabelle 3-8). Eine mögliche Erklärung ist die bestehende Warteliste und rückläufige Transplantationszahl in Deutschland: im Jahr 2011 wurden noch rund 1.199 Leber-Transplantationen durchgeführt, so dass sich mit 0,4 % Anteil Alagille-Syndrom damals etwa 5 transplantierte bzw. etwa 10 inzidente Patienten errechnen. Damit unterstützt dieser Ansatz insgesamt die Plausibilität der Untergrenze des Literaturansatzes 1. Aufgrund der vielfältigen bestehenden Unsicherheiten wird der Ansatz über Versorgungsdaten Lebertransplantation jedoch nicht formal zur Ermittlung der Zielpopulation herangezogen, sondern lediglich als Plausibilisierung. Beispielsweise sind neben Wartelisten und der Transplantatverfügbarkeit – wechselnd im Zeitverlauf- auch Zentrums-Unterschiede beispielsweise bei der Indikationsstellung zu berücksichtigen, oder der Zugang von Patienten zur Versorgung an Zentren zu berücksichtigen, wozu keine ausreichenden Daten vorliegen.

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Behandlung des cholestatischen Pruritus bei Patienten mit Alagille-Syndrom (ALGS) ab dem Alter von 2 Monaten	Alle Patienten der Zielpopulation	Nicht quantifizierbar	258 Patienten (139 – 377)

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

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

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

### **3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2**

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

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

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

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

### *Zu Abschnitt 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation*

Therapieleitlinien und weitere Informationen wurden, basierend auf einer internationalen, systematischen Literaturrecherche identifiziert.[57] Weiterhin wurden die Seiten des IQWiG ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)), des Gemeinsamen Bundesausschusses ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) sowie des DIMDI ([www.dimdi.de](http://www.dimdi.de)) nach den Suchbegriffen „Alagille“, „Cholestase“, „Pruritus“ und „Lebertransplantation“ (letztes Suchdatum jeweils 18.11.2022) durchsucht. Um weitere, vertiefende Angaben zu der Erkrankung zu erfassen, wurden in der bibliographischen Datenbank PubMed basierend auf den systematisch identifizierten Quellen und der jeweils zitierten Quellen weitere Literaturquellen identifiziert. Die zitierte Primärliteratur in gefundenen Arbeiten wurden händisch auf Relevanz geprüft und gegebenenfalls herangezogen.

### *Zu Abschnitt 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung*

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

### *Zu Abschnitt 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland*

Ein Überblick der Entwicklung von Prävalenz und Inzidenz wird – unter Zuhilfenahme des ICD-Katalogs und OPS-Katalogs des DIMDI ([www.dimdi.de](http://www.dimdi.de), Stand 18.11.2022) – basierend auf den Informationen des Statistischen Bundesamtes gegeben ([www.destatis.de](http://www.destatis.de), Stand 18.11.2022).

Weiterhin wurden Deutschland-spezifische Daten auf der Basis von Daten der Krankenhäuser (§21 KHEntgG) von der Website des InEK ([www.g-drg.de](http://www.g-drg.de), Stand 18.11.2022) entnommen. Diese Daten erfassen nahezu vollständig alle stationären Krankenhausfälle in Deutschland. Angaben zur Verweildauer, Gewichtung und Diagnosen stammen ebenfalls von der Internetpräsenz des InEK. Als zugrundeliegende Kodierkataloge wurden der offizielle ICD-Katalog und der OPS-Katalog des DIMDI verwendet ([www.dimdi.de](http://www.dimdi.de), Stand 18.11.2022).

### *Zu Abschnitt 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation*

Zunächst erfolgte eine systematische Literatursuche nach relevanten Publikationen mit dem Ziel, eine möglichst breite Datenbasis zu Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung zu erhalten. Details zur Suche, die in der Datenbank Medline durchgeführt wurde, einschließlich Suchstrategie und Flussdiagramm, sind im Folgenden dargestellt:

## Systematische Literatursuche zur Zielpopulation

Für die Ermittlung der Zielpopulation wurde nach Inzidenz und Prävalenz systematisch gesucht. Es wurde kein Zeitfilter verwendet. Die Suchstrategie für Embase und Medline sowie die Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt. Um die Aktualität sicherzustellen, erfolgte am 18.11.2022 eine Update-Suche mit derselben Suchstrategie wie die initiale Suche. Hierbei wurden keine zusätzlichen relevanten Publikationen für die Ermittlung der Zielpopulation identifiziert.

Tabelle 3-10: Suchstrategie der Literatursuche zur Zielpopulation: Embase

Datenbankname: Embase 1974 to 2022 Week 02 [Update: Week 46]		
Suchoberfläche: Ovid		
Datum der Suche: 19.01.2022 [Update: 18. Nov 2022]		
Zeitsegment: 1947-2022		
Suchfilter: Suchfilter für Epidemiologie analog Orpha.net <a href="http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf">http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf</a>		
#	Suchterm	Trefferzahl
#1	exp Alagille syndrome/	1999 [2059]
#2	alagille-watson.af.	8 [8]
#3	watson-alagille.af.	4 [3]
#4	(arteriohepatic dysplasia or cardiovertebral syndrome or cholestasis with peripheral pulmonary stenosis or hepatic ductular hypoplasia or hepatofacioneurocardiovertebral syndrome or paucity of interlobular bile ducts or syndromic bile duct paucity or watson-miller syndrome).af.	241 [177]
#5	(jag1 or jagged1 or notch2).af.	7484 [7963]
#6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	9095 [9580]
#7	(epidemiology or incidence or prevalence).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	3310083 [3286635]
#8	6 and 7	540 [572]
#9	limit 8 to human	479 [509]

Tabelle 3-11: Suchstrategie der Literatursuche zur Zielpopulation: Medline

Datenbankname: MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily 1946 to January 14, 2022 [Update: 18. Nov 2022]		
Suchoberfläche: Ovid		
Datum der Suche: 19.01.2022 [Update: 18. Nov 2022]		
Zeitsegment: 1946-2022		
Suchfilter: Suchfilter für Epidemiologie analog Orpha.net <a href="http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf">http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf</a>		
#	Suchterm	Trefferzahl
#1	exp Alagille syndrome/	702 [724]
#2	alagille-watson.af.	7 [7]
#3	watson-alagille.af.	3 [3]
#4	(arteriohepatic dysplasia or cardiovertebral syndrome or cholestasis with peripheral pulmonary stenosis or hepatic ductular hypoplasia or hepatofacioneurocardiovertebral syndrome or paucity of interlobular bile ducts or syndromic bile duct paucity or watson-miller syndrome).af.	196 [198]
#5	(jag1 or jagged1 or notch2).af.	3568 [3807]
#6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	4188 [4439]
#7	(epidemiology or incidence or prevalence).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	2895372 [3075144]
#8	6 and 7	166 [171]
#9	limit 8 to human	146 [151]

Die verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 3-12: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Zielpopulation

<b>Kriterium</b>	<b>Einschlusskriterium</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>
Population	I1: Patienten mit Alagille-Syndrom	E1: Keine Patienten mit Alagille-Syndrom
Indikation	I2: Alagille-Syndrom mit cholestatischer Lebererkrankung	E2: Kein Alagille-Syndrom mit cholestatischer Lebererkrankung
Endpunkte	I3: Epidemiologische Kenngrößen Inzidenz Prävalenz	E3: Keine epidemiologischen Kenngrößen berichtet
Publikationstyp	I4: Volltextpublikation	E4: Publikation, für die kein Volltext verfügbar ist (z.B. Konferenz-Abstracts, Letters)
Studiendesign	I5: epidemiologische Studie	E5: Einzelfälle, kleine Fallserien oder Studien, die nicht für die jeweilige Bevölkerung repräsentativ sind
Sprache	I6: Deutsch oder Englisch	E6: andere Sprache als Deutsch oder Englisch
Dublette	I7: Publikation mit Zusatzinformation	E7: Publikation ohne Zusatzinformation

Im Folgenden ist das Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche dargestellt. Hierbei wurde basierend auf einer breiten Literatursuche spezifisch die Prävalenz und Inzidenz für Deutschland betrachtet:

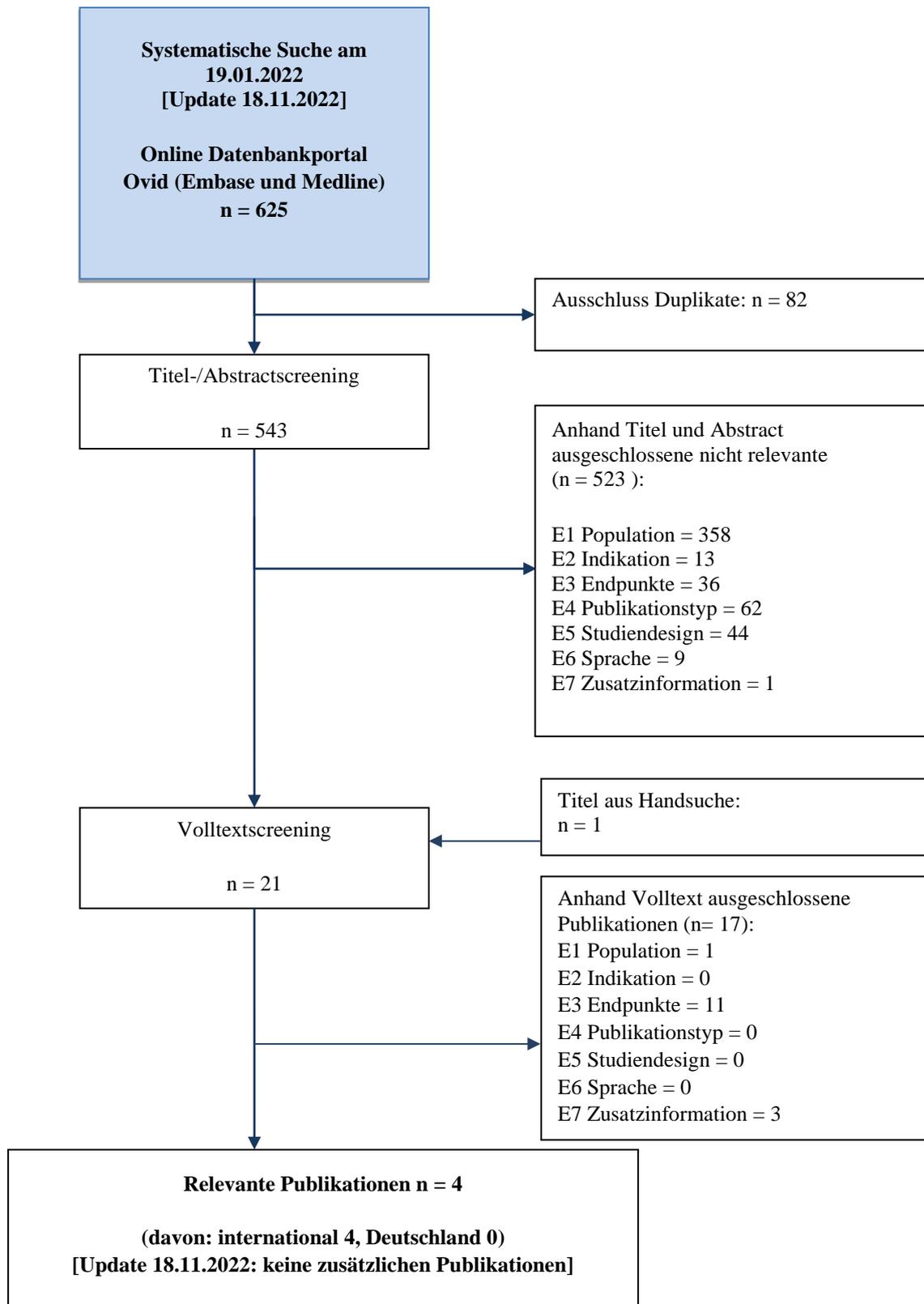


Abbildung 6: Flussdiagramm 1 der bibliographischen Literaturrecherche – Suche zur Zielpopulation

Validierender Ansatz basierend auf Versorgungsdaten zu Lebertransplantationen in Deutschland

Zunächst wurden Angaben zur Lebertransplantation in Deutschland herangezogen. Hierzu wurden die einschlägigen Webseiten der Deutschen Stiftung Organtransplantation ([www.dso.de](http://www.dso.de)), sowie des G-BA ([www.g-ba](http://www.g-ba)) sowie IQTIQ (<https://iqtig.org/>) durchsucht, ergänzend auch von Eurotransplant ([www.eurotransplant.org](http://www.eurotransplant.org)). Obwohl für die Indikation Alagille-Syndrom der spezifische Code „C6“ besteht, konnte keine entsprechende Auswertung veröffentlicht identifiziert werden.

Für die Frage des Anteils von Lebertransplantationen an allen Transplantationen wurde eine semi-strukturierte Handsuche in der Datenbank Medline durchgeführt (Suchbegriffe: „Alagille“ und „transplant“) und nach deutschen Zentren durchsucht. Weiterhin wurde die bestehende Datenbank aller Treffer aus der systematischen Literatursuche durchsucht. Mittels Handsuche der unspezifischen Suchmaschine „Google“ und zusätzlichem Suchterm „Dissertation“ bzw. „Promotion“ wurden die beiden dargestellten Treffer identifiziert. Eine Suche in der spezifischen Datenbank DissOnline ([www.dnb.de](http://www.dnb.de)) erbrachte mit den Suchbegriffen: „Alagille“ oder „Lebertransplantation“) keine weiteren relevanten Treffer. Die letzte Update-Suche erfolgte am 18.11.2022.

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

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

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Mirum Pharmaceuticals International B.V. SmPC ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS - Maralixibat (Livmarli) [online]. 12.2022. [Aufgerufen am 15.12.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/livmarli-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/livmarli-epar-product-information_de.pdf).
2. Ayoub MD, Kamath BM. Alagille Syndrome: Diagnostic Challenges and Advances in Management. *Diagnostics* (Basel). 2020 Nov 6;10(11).
3. Kamath BM, Baker A, Houwen R, Todorova L, Kerkar N. Systematic Review: The Epidemiology, Natural History, and Burden of Alagille Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 Aug;67(2):148-56.
4. Kohut TJ, Gilbert MA, Loomes KM. Alagille Syndrome: A Focused Review on Clinical Features, Genetics, and Treatment. *Semin Liver Dis*. 2021 Nov;41(4):525-37.
5. Kamath BM, Ye W, Goodrich NP, Loomes KM, Romero R, Heubi JE, et al. Outcomes of Childhood Cholestasis in Alagille Syndrome: Results of a Multicenter Observational Study. *Hepatol Commun*. 2020 Mar;4(3):387-98.
6. Spinner NB, Gilbert MA, Loomes KM, Krantz ID. Alagille Syndrome. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2000 [Updated 2019 Dec 12]. Adresse: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1273/>.
7. Kamath BM, Bason L, Piccoli DA, Krantz ID, Spinner NB. Consequences of JAG1 mutations. *J Med Genet*. 2003 Dec;40(12):891-5.
8. Mitchell E, Gilbert M, Loomes KM. Alagille Syndrome. *Clin Liver Dis*. 2018 Nov;22(4):625-41.
9. Gilbert MA, Bauer RC, Rajagopalan R, Grochowski CM, Chao G, McEldrew D, et al. Alagille syndrome mutation update: Comprehensive overview of JAG1 and NOTCH2 mutation frequencies and insight into missense variant classification. *Hum Mutat*. 2019 Dec;40(12):2197-220.
10. Rajagopalan R, Gilbert MA, McEldrew DA, Nassur JA, Loomes KM, Piccoli DA, et al. Genome sequencing increases diagnostic yield in clinically diagnosed Alagille syndrome patients with previously negative test results. *Genet Med*. 2021 Feb;23(2):323-30.

11. Emerick KM, Rand EB, Goldmuntz E, Krantz ID, Spinner NB, Piccoli DA. Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis. *Hepatology*. 1999 Mar;29(3):822-9.
12. Lykavieris P, Hadchouel M, Chardot C, Bernard O. Outcome of liver disease in children with Alagille syndrome: a study of 163 patients. *Gut*. 2001 Sep;49(3):431-5.
13. Subramaniam P, Knisely A, Portmann B, Qureshi SA, Aclimandos WA, Karani JB, et al. Diagnosis of Alagille syndrome-25 years of experience at King's College Hospital. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011 Jan;52(1):84-9.
14. Elisofon SA, Emerick KM, Sinacore JM, Alonso EM. Health status of patients with Alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010 Dec;51(6):759-65.
15. Kamath BM, Spino C, McLain R, Magee JC, Fredericks EM, Setchell KD, et al. Unraveling the Relationship Between Itching, Scratch Scales, and Biomarkers in Children With Alagille Syndrome. *Hepatology Communications*. 2020;4(7):1012-8.
16. Shneider BL, Spino CA, Kamath BM, Magee JC, Ignacio RV, Huang S, et al. Impact of long-term administration of maralixibat on children with cholestasis secondary to Alagille syndrome. *Hepatology Communications*. 2022;6(8):1922-33.
17. Englert C, Grabhorn E, Burdelski M, Ganschow R. Liver transplantation in children with Alagille syndrome: indications and outcome. *Pediatr Transplant*. 2006 Mar;10(2):154-8.
18. Schwarzenberg SJ, Grothe RM, Sharp HL, Snover DC, Freese D. Long-term complications of arteriohepatic dysplasia. *Am J Med*. 1992 Aug;93(2):171-6.
19. Black K, Ziogas IA, Thurm C, Hall M, Hafberg E, Alexopoulos SP, et al. Pediatric Liver Transplant Survival in Alagille Syndrome Is Comparable to Biliary Atresia-A Linked Database Analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022 Sep 1;75(3):257-63.Epub 2022/06/14.
20. Vandriel SM, Li LT, She H, Wang JS, Gilbert MA, Jankowska I, et al. Natural history of liver disease in a large international cohort of children with Alagille syndrome: Results from the GALA study. *Hepatology*. 2022 Aug 29.Epub 2022/08/30.
21. Vandriel SM, Liting L, She H, Wang J-S, Czubkowski P, Jankowska I, et al. FRI312 - Clinical features and natural history of 1154 Alagille syndrome patients: results from the international multicenter GALA study group. *Journal of Hepatology*. 2020 2020/08/01;73:S554-S5.
22. Kamath BM, Chen Z, Romero R, Fredericks EM, Alonso EM, Arnon R, et al. Quality of Life and Its Determinants in a Multicenter Cohort of Children with Alagille Syndrome. *J Pediatr*. 2015 Aug;167(2):390-6 e3.

23. Gonzales E, Vig P, Tucker E, Garner W, Jaecklin T, Jacquemin E, et al. Pruritus intensity is associated with cholestasis biomarkers and quality of life measures after maralixibat treatment in children with Alagille syndrome [online]. 2021. [Aufgerufen am 20.10.2022]. URL: <https://mirumpharma.com/wp-content/uploads/2021/12/Gonzales-et-al-2021-NASPGHAN-Pruritus-intensity-is-associated-with-cholestasis-biomarkers-and-QoL-measures-after-maralixibat.pdf>.
24. Kamath BM, Abetz-Webb L, Kennedy C, Hepburn B, Gauthier M, Johnson N, et al. Development of a Novel Tool to Assess the Impact of Itching in Pediatric Cholestasis. The patient. 2018 Feb;11(1):69-82.Epub 2017/07/16.
25. Bucuvalas JC, Britto M, Krug S, Ryckman FC, Atherton H, Alonso MP, et al. Health-related quality of life in pediatric liver transplant recipients: A single-center study. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2003 Jan;9(1):62-71.Epub 2003/01/07.
26. LaRosa C, Baluarte HJ, Meyers KE. Outcomes in pediatric solid-organ transplantation. Pediatr Transplant. 2011 Mar;15(2):128-41.Epub 2011/02/12.
27. Dorey L. Le syndrome d'Alagille au quotidien : point de vue des patients et des familles poster presentation 2022 GFHNP congress[online]. 2022. [Aufgerufen am 01.08.2022]. URL: <https://www.gfhnpg.org/wordpress/wp-content/uploads/2021/09/2022-04-02-Programme-Bordeaux.pdf>.
28. Quadrado L, Mogul DB, Gurevich A, Gallp K, de Freitas HM, Sussex AK, et al. Caregiver burden associated with caring for a child with Alagille syndrome: A multi-national, quantitative analysis [online]. 2022. [Aufgerufen am 18.10.2022]. URL: <https://mirumpharma.com/wp-content/uploads/2022/10/Quadrado-et-al-2022-NASPGHAN-Caregiver-burden-associated-with-caring-for-a-child-with-ALGS.pdf>.
29. European Medicines Agency (EMA). EU/3/13/1214: Orphan designation for the treatment of Alagille syndrome [online]. 2014. [Aufgerufen am 19.10.2021]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/13/1214-public-summary-opinion-orphan-designation-4r5r-1-4-4-33-dibutyl-7-dimethylamino-2345-tetrahydro\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/13/1214-public-summary-opinion-orphan-designation-4r5r-1-4-4-33-dibutyl-7-dimethylamino-2345-tetrahydro_en.pdf).
30. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report - Livmarli (maralixibat chloride) Treatment of Alagille syndrome EU/3/13/1214 [online]. 2022. [Aufgerufen am 15.12.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-maintenance-report/livmarli-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-maintenance-report/livmarli-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf).
31. Dr Falk Pharma GmbH. Fachinformation Ursofalk® 500mg Filmtabletten [online]. 9.2018. [Aufgerufen am 19.10.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/009788>.

32. Esteve Pharmaceuticals GmbH. Fachinformation EREMFAT® 600 mg [online]. 11.2021. [Aufgerufen am 19.10.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021101>.
33. Ratiopharm GmbH. Fachinformation Colestyramin-ratiopharm® [online]. 2.2021. [Aufgerufen am 19.10.2022]. URL: <https://www.ratiopharm.de/assets/products/de/label/Colestyramin-ratiopharm%20-%203.pdf?pzn=3740269>.
34. Ratiopharm GmbH. Fachinformation Bezafibrat-ratiopharm® 400 mg Filmtabletten [online]. 4.2014. [Aufgerufen am 19.10.2022]. URL: <https://www.ratiopharm.de/assets/products/de/label/Bezafibrat-ratiopharm%20400%20mg%20-%202.pdf?pzn=3627863>.
35. UCB. Fachinformation ATARAX® [online]. 10.2021. [Aufgerufen am 11.01.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000182>.
36. neuraxpharma Arzneimittel GmbH. Fachinformation Naltrexon-HCl neuraxpharm® 50 mg [online]. 10.2015. [Aufgerufen am 19.10.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021387>.
37. mundipharma. ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS: Nyxoid® 1,8 mg Nasenspray, Lösung im Einzeldosisbehältnis [online]. 3.2019. [Aufgerufen am 19.10.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021897>.
38. neuraxpharm Arzneimittel GmbH. Fachinformation Sertralin-neuraxpharm® [online]. 12.2020. [Aufgerufen am 19.10.2022]. URL: <https://static.neuraxpharm.com/wp-content/uploads/sites/6/2021/05/18112355/fachinfo-sertralin-neuraxpharm-50-100mg-12-2020.pdf>.
39. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Gabapentin AbZ 400 mg Hartkapseln [online]. 10.2019. [Aufgerufen am 19.10.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011515>.
40. Pfizer OFG Germany GmbH. Fachinformation Lyrica® Hartkapseln [online]. 6.2022. [Aufgerufen am 19.10.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008546>.
41. Ständer S, Zeidler C, Augustin M, Darsow U, Kremer AE, Legat FJ, et al. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus [online]. 2022. [Aufgerufen am 27.07.2022]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/013-048.html>.
42. Kremer AE, Mettang T. Pruritus bei systemischen Erkrankungen. Der Internist. 2019;60(8):814-20.
43. Thebaut A, Debray D, Gonzales E. An update on the physiopathology and therapeutic management of cholestatic pruritus in children. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2018 Apr;42(2):103-9. Epub 2017/10/17.

44. Wang KS, Tiao G, Bass LM, Hertel PM, Mogul D, Kerkar N, et al. Analysis of surgical interruption of the enterohepatic circulation as a treatment for pediatric cholestasis. *Hepatology*. 2017 May;65(5):1645-54.Epub 2016/12/28.
45. EASL. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *Journal of Hepatology*. 2016 2016/02/01/;64(2):433-85.
46. Deutsche Stiftung Organspende (DSO). Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland 2021 [online]. 2022. [Aufgerufen am 01.08.2022]. URL: <https://www.dso.de/SiteCollectionDocuments/DSO-Jahresbericht%202021.pdf>.
47. Mirum Pharmaceuticals. Maralixibat Chloride CTD 2.5 Clinical overview. 2021.
48. Kamath BM, Goldstein A, Howard R, Garner W, Vig P, Marden JR, et al. Maralixibat treatment response in Alagille syndrome is associated with improved health-related quality of life. *J Pediatr*. 2022 Sep 10.Epub 2022/09/13.
49. Danks DM, Campbell PE, Jack I, Rogers J, Smith AL. Studies of the aetiology of neonatal hepatitis and biliary atresia. *Arch Dis Child*. 1977 May;52(5):360-7.
50. Powell JE, Keffler S, Kelly DA, Green A. Population screening for neonatal liver disease: Potential for a community-based programme. *Journal of Medical Screening*. 2003;10(3)(3):112-6.
51. Leonard LD, Chao G, Baker A, Loomes K, Spinner NB. Clinical utility gene card for: Alagille Syndrome (ALGS). *European Journal of Human Genetics*. 2014 March;22(3)(3):436.Epub 20130724.
52. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerungsstand, 30.06.2022 [online]. 2022. [Aufgerufen am 18.11.2022]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#414978>.
53. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung 2005 bis 2022 - Kennzahlen und Faustformeln - [online]. 2022. [Aufgerufen am 19.11.2022]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2022Bund\\_Juni\\_2022.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2022Bund_Juni_2022.pdf).
54. Gantenberg N. Verlauf der Nierenfunktion bei Kindern und Jugendlichen nach Lebertransplantation – Retrospektive Langzeiterhebung im Essener Transplantationszentrum [online]. 2019. [Aufgerufen am 01.08.2022]. URL: <https://www.deutsche-digitale-bibliothek.de/item/46Z5HXZSCQAXKRBGRSOIUX4R2USLYVWX>.
55. Baumann U, Karam V, Adam R, Fondevila C, Dhawan A, Sokal E, et al. Prognosis of Children Undergoing Liver Transplantation: A 30-Year European Study. *Pediatrics*. 2022 Oct 1;150(4).Epub 2022/09/17.

56. La Loggia R. Adhärenz bei Lebertransplantierten - Erfahrungen am Universitätsklinikum Bonn [online]. 2018. [Aufgerufen am 01.08.2022]. URL: <https://www.deutsche-digitale-bibliothek.de/item/GYK63WN73JLY3VB4UFGXPGO6Y4UV52HU>.

57. Fiecon. Systematic literature review update: Epidemiology and burden, efficacy and safety, economic, cost and resource use, and health-related quality of life studies in Alagille Syndrome. 2022.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

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

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

#### Behandlung mit Maralixibat

Gemäß Fachinformation wird Maralixibat angewendet zur „Behandlung des cholestatischen Pruritus bei Patienten mit Alagille-Syndrom (ALGS) ab dem Alter von 2 Monaten.“[1] Die Einnahme erfolgt einmal täglich.[1]

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Maralixibat	Alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet	365	Dosierungstabelle bzw. 380 µg/kg	Jahresdurchschnittsverbrauch: 1.040,25 mg bis 10.402,5 mg Maralixibat*  (3,65 Flaschen bis maximal 36,5 Flaschen* bei 2,85 mg bis maximal 28,5 mg/Tag)  DDD = noch nicht festgelegt
<p>* 1.040,25 mg (3,65 Flaschen) bei einem Körpergewicht von 7,6 kg (Kinder unter 1 Jahre). 10.402,5 mg jährlich (36,5 Flaschen) bei 28,5 mg täglich bei 70 kg oder mehr Körpergewicht, hier für 77,0 kg Körpergewicht.</p> <p>In der Studienpopulation lag das Körpergewicht zu Studienbeginn bei einem mittleren z-Wert von -1,7 (siehe Modul 4A), was etwa dem 4,7 %-Perzentilwert des Gewichts entspricht.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die DDD-Angaben wurden jeweils dem aktuellen ATC-Index für den deutschen Arzneimittelmarkt entnommen, zum Abfragezeitpunkt war noch keine DDD für Maralixibat festgelegt.[2]

Hinsichtlich des Verbrauchs der Arzneimittel wird der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Flaschen ermittelt. Es werden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Dosierungen für Kinder und Jugendliche werden nur separat dargestellt, wenn diese gemäß Fachinformation von der Dosierung für Erwachsene abweichen bzw. von der Spanne nicht umfasst sind. Als Behandlungsdauer wird rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich sein kann. Auf die gesonderte Darstellung der gemäß Fachinfo erforderlichen einwöchigen Titrationsphase [1] wird vereinfachend verzichtet, da es sich bei der Therapie von Alagille-Syndrom um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt.

### *Körpergewicht*

Für das durchschnittliche Körpergewicht von Patienten mit Alagille-Syndrom ist zu berücksichtigen, dass weit überwiegend Kinder behandelt werden, siehe Studienpopulation in Modul 4A mit mittlerem Alter von 5,4 Jahren (Spanne: 1 bis 15 Jahre) und auch Dosierungstabelle der SmPC.[1] Da jedoch keine formale Einschränkung des Behandlungsalters nach oben besteht, wird für die Berechnung von gewichtsabhängigen Dosierungen sowohl die Dosierung für Kinder ab dem ersten Lebensjahr (ab 2 Monaten [1]), als auch für Erwachsene für die Darstellung der Spanne verwendet:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit vom Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt.[3] Für die gewichtsabhängigen Maße wurde für die Berechnung der Spanne der Jahrestherapiekosten einerseits das durchschnittliche Körpergewicht von Kindern unter 1 Jahr (7,6 kg) und andererseits das von durchschnittlichen Erwachsenen (77,0 kg) zugrunde gelegt (zitiert aus gestaltbarer Tabelle „Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung“: [http://www.gbe-bund.de/gbe10/express.prc\\_expr?p\\_aid=13007388&p\\_uid=gast&p\\_sprachkz=D&p\\_var=0&nummer=223&p\\_indsp=&p\\_ityp=H&p\\_hlpnr=4&p\\_lfd\\_nr=1&p\\_sprache=D&p\\_news=N&p\\_janein=J](http://www.gbe-bund.de/gbe10/express.prc_expr?p_aid=13007388&p_uid=gast&p_sprachkz=D&p_var=0&nummer=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_hlpnr=4&p_lfd_nr=1&p_sprache=D&p_news=N&p_janein=J); Link überprüft 18.11.2022).

### *Behandlung mit Maralixibat*

Eine Flasche Maralixibat orale Lösung enthält 30 ml von 9,5 mg/ml Maralixibat, d.h. insgesamt 285 mg Maralixibat.[1] Die Untergrenze der Dosisspanne für Maralixibat pro Behandlungstag mit 2,85 mg (2.850 µg) ergibt sich für die Erhaltungsdosis aus dem durchschnittlichen Körpergewicht von Kindern unter 1 Jahr (ab 2 Monaten), mit durchschnittlich 7,6 kg in

Deutschland. Die Dosierungstabelle gibt hier 0,3 ml für ein Gewicht zwischen 7 und 9 kg Körpergewicht einmal täglich vor, was 2,85 mg entspricht.[1] Allerdings sind aufgrund der krankheitsbedingten verzögerten Gewichtsentwicklung Kinder mit ALGS der Zielpopulation in Wirklichkeit deutlich leichter, so dass diese Untergrenze eine Überschätzung des Verbrauchs darstellt: Für die eher den Patienten entsprechende 3 %-Perzentile gibt die KiGGS-Studie gemäß Angaben des Robert Koch-Instituts bei 2 Monaten Lebensalter lediglich 3,92 kg für Mädchen und 4,22 kg für Jungen an.[4]

Eine Obergrenze der Dosisspanne mit 28,5 mg leitet sich aus dem durchschnittlichen Körpergewicht eines Erwachsenen in Deutschland (77 kg) ab. Die Fachinformation gibt ab 70 kg eine Dosierung von 3 ml einmal täglich vor [1]: Das entspricht 28,5 mg (28.500 µg) Maralixibat. Weitere Steigerungen bei höherem Gewicht sind nicht vorgesehen (Körpergewicht: „70 oder mehr“).[1]

In der Studie ICONIC lag das Gewicht der behandelten Patienten bei Baseline bei einem mittleren Z-Score von -1,7 (Modul 4A Charakterisierung der Studienpopulation). Das bedeutet, die Patienten liegen im Mittel etwa beim 4,7 %-Perzentilwert des Gewichts. Entsprechend ist -bei der Obergrenze wie auch Untergrenze der obigen Angaben- von einer Überschätzung im Vergleich zu behandelten Patienten auszugehen.[4]

Eine Flasche Maralixibat orale Lösung enthält 30 ml von 9,5 mg/ml Maralixibat, d.h. insgesamt 285 mg Maralixibat.[1] Dementsprechend ergibt sich bei der Untergrenze der Spanne mit einem Verbrauch von 2,85 mg Tagesdosis rechnerisch eine Reichweite einer Flasche Maralixibat von 100 Tagen. 100 Tage sind genau die maximale Haltbarkeit einer geöffneten Flasche gemäß Fachinformation/SmPC.[1] Somit ist die maximale Haltbarkeit nicht limitierend zu berücksichtigen. Für die Übergrenze der Verbrauchsspanne ergibt sich ein Jahresverbrauch von 3,65 Flaschen pro Jahr bzw. 1.040,25 mg Maralixibat.

Für Erwachsene sich entsprechend rechnerisch ein Jahresverbrauch von 10.402,5 mg Maralixibat bzw. 36,5 Flaschen, basierend auf einem angenommenen Verbrauch von 3 ml = 28,5 mg Maralixibat täglich.

Eine DDD wurde bisher weder vom WIDO/BfARM noch der WHO festgelegt, so dass hierzu keine Angabe erfolgen kann.[2]

#### Hinweis:

Es entsprechen 380 µg/kg Maralixibat freie Base [1] 400 µg/kg Maralixibat-Chlorid.

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

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Maralixibat	Maralixibat 9,5 mg/ml Lösung zum Einnehmen 30 ml Flasche (285 mg Maralixibat): 45.218,54 € (PZN 18377260)	40.795,14 € [2,00 €; 4.421,40 €]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-16 sind die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel Maralixibat auf Basis der im Jahr 2023 gültigen Arzneimittelpreisverordnung und der Großhandelszuschläge aufgeführt worden. Gemäß § 130 Abs. 1 SGB V wurde ein fixer Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € kalkuliert. Der GKV-relevante Arzneimittelpreis wurde gemäß §130 und §130a SGB V wie folgt berechnet:

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

Die Kosten für Maralixibat betragen als Apothekenabgabepreis für eine 30 ml Flasche mit 9,5 mg/ml Maralixibat (285 mg Maralixibat) 45.218,54 € gemäß Lauer-Taxe (<http://www.lauer-fischer.de>) Stand 15.01.2023. Zu berücksichtigen ist nach §130 Abs. 1 SGB V ein Apothekenabschlag von 2,00 € je verschreibungspflichtigem Arzneimittel (geltend ab 1. Februar 2023). Der Herstellerrabatt in Höhe von 12 % des Herstellerabgabepreises nach §130a Abs. 1 SGB V beträgt 4.421,40 €. Somit ergeben sich für Maralixibat Kosten für die GKV in Höhe von 45.218,54 € – 2,00 € - 4.421,40 € = 40.975,14 €.

Patientenzuzahlungen wurden durchgängig nicht berücksichtigt.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

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

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Im Rahmen der Behandlung von Patienten mit cholestatischer Lebererkrankung aufgrund Alagille-Syndrom erfolgen regelhaft Laborkontrollen, wie beispielsweise regelmäßige Kontrollen der Cholestaseparameter im Blut. In der Literatur empfohlen sind anfangs Labortests einschließlich Leberfunktionstests, Gammaglutamyltransferase, Serumgallensäuren, Serumcholesterin mit Lipidpanel, fettlösliche Vitaminwerte und Prothrombinzeit.[5] Die weitere Überwachung richtet sich nach dem Grad der Cholestase und eventuellen Komplikationen; es wird jedoch empfohlen, die Werte der fettlöslichen Vitamine bei Säuglingen und Kleinkindern zweimal jährlich zu überprüfen.[5]

Spezifische Kontrollen legt die Fachinformation von Maralixibat nicht fest.[1]

Es bestehen daher keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, und es sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen aufgrund der Erkrankung) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht berücksichtigt.[6]

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Nicht zutreffend.

*Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

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

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

*Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede*

*Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.*

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Maralixibat	Alle Patienten der Zielpopulation	148.902,26 € bis maximal 1.489.022,61 €*	n.a.	n.a.	148.902,26 € bis maximal 1.489.022,61 € *
<p>GKV = Gesetzliche Krankenversicherung</p> <p>* 1.040,25 mg (3,65 Flaschen) bei einem Körpergewicht von 7,6 kg (Kinder unter 1 Jahre). 10.402,5 mg jährlich (36,5 Flaschen) bei 28,5 mg täglich bei 70 kg oder mehr Körpergewicht, hier für 77,0 kg Körpergewicht.</p> <p>In der Studienpopulation lag das Körpergewicht zu Studienbeginn bei einem mittleren z-Wert von -1,7 (siehe Modul 4A), was etwa dem 4,7 %-Perzentilwert des Gewichts entspricht.</p>					

Zunächst wurden die Kosten für eine Jahrestherapie mit dem jeweiligen Arzneimittel berechnet. Dazu wurden die in Tabelle 3-16 angegebenen Packungspreise verwendet und aus dem in Tabelle 3-15 berechneten Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient die jährlich benötigte Flaschenzahl entnommen. Da es sich bei der Therapie um die Dauertherapie einer chronischen Erkrankung handelt, wurde kein Verwurf bei Packungen angesetzt und – im Einklang mit den Wirtschaftlichkeitsempfehlungen der geltenden Arzneimittelrichtlinie (AM-RL) – jeweils die größte Packungsgröße zu Grunde gelegt.

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

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

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

Wie bei allen Arzneimitteln in einem neuen Anwendungsgebiet ist ein mit der Zeit zunehmender Versorgungsanteil zu erwarten. Dieser lässt sich jedoch schwer wissenschaftlich fundiert quantifizieren, umso mehr, als bereits die Größe der (maximalen) Zielpopulation eine relevante Spanne aufweist. Aufgrund des Zusatznutzens von Maralixibat für die Patienten (siehe Modul 4A) ist – vor allem vor dem Hintergrund fehlender Therapieoptionen – ein gewisser Grad an Patientenpräferenz anzunehmen. Eine verlässliche quantitative Angabe hierzu ist nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin jedoch schwierig, und es liegen hinsichtlich Patientenpräferenzen keine verlässlichen Daten hohen Evidenzgrades vor.

#### Kontraindikationen

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

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

### Therapieabbrüche

In der zur Zulassung führenden Studie ICONIC brachen unter Maralixibat über 18 Wochen nur 6,5 % der Patienten insgesamt die Studie ab. Über 48 Wochen brachen weniger als 10 % wegen eines unerwünschten Ereignisses die Studie ab.(siehe Modul 4A), die zudem überwiegend transient waren. Es kann auf Grund dieser Studiendaten angenommen werden, dass unter Maralixibat nur geringe Änderungen des Versorgungsanteils wegen eines Therapieabbruchs erfolgen werden. Reale Versorgungsdaten hierzu liegen allerdings noch nicht vor und die Daten zu langfristiger Therapie >48 Wochen sind beschränkt.

### Datenbasis

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

### Patientenpräferenzen

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

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

### Ambulante vs. stationäre Versorgung

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

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

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

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

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

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

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

Alle Angaben zum Behandlungsmodus und die Angaben über die zusätzlich notwendigen Untersuchungen wurden der jeweiligen Fachinformation entnommen ([www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) bzw. Herstellerseite bzw. Seiten der EMA). Da es sich um eine chronische Erkrankung und entsprechend um eine dauerhafte Therapie handelt, wurde von einer im Jahresverlauf durchgängigen Verordnung der Arzneimittel ausgegangen. Arzneimittelpreise wurden auf Grundlage der Lauer-Taxe ([www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de); Stand 15.01.2023), den Daten des GKV-Spitzenverbands zu den Arzneimitteln mit Festbetrag sowie der im Jahr 2023 gültigen

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

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

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Mirum Pharmaceuticals International B.V. SmPC ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS - Maralixibat (Livmarli) [online]. 12.2022. [Aufgerufen am 15.12.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/livmarli-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/livmarli-epar-product-information_de.pdf).
2. WiDO. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt [online]. 2022. [Aufgerufen am 18.11.2022]. URL: <https://www.wido.de/publikationen-produkte/arzneimittel-klassifikation/>.
3. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerungsstand, 30.06.2022 [online]. 2022. [Aufgerufen am 18.11.2022]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#414978>.
4. Robert Koch Institut (RKI). Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) [online]. 2013. [Aufgerufen am 01.08.2022]. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS\\_Referenzperzentile.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS_Referenzperzentile.pdf?__blob=publicationFile).
5. Kamath BM, Loomes KM, Piccoli DA. Medical management of Alagille syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010 Jun;50(6):580-6.Epub 2010/05/19.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 2022. [Aufgerufen am 14.12.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2905/VerfO\\_2022-05-19\\_iK\\_2022-08-17.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2905/VerfO_2022-05-19_iK_2022-08-17.pdf).

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Gemäß Fachinformation wird Maralixibat angewendet „zur Behandlung des cholestatischen Pruritus bei Patienten mit Alagille-Syndrom (ALGS) ab dem Alter von 2 Monaten“.[1] Nachfolgend finden sich die relevanten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung aus der Fachinformation für Maralixibat [1]:

#### „4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

##### Dosierung

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

**Tabelle 1: Individuelle Dosierung nach Körpergewicht des Patienten**

<b>Körpergewicht des Patienten (kg)</b>	<b>Tag 1 bis 7 (190 µg/kg einmal täglich)</b>		<b>Ab Tag 8 (380 µg/kg einmal täglich)</b>	
	<i>Volumen einmal täglich (ml)</i>	<i>Größe der Applikationsspritze für Lösung zum Einnehmen (ml)</i>	<i>Volumen einmal täglich (ml)</i>	<i>Größe der Applikationsspritze für Lösung zum Einnehmen (ml)</i>
<b>5-6</b>	0,1	0,5	0,2	0,5
<b>7-9</b>	0,15		0,3	
<b>10-12</b>	0,2		0,45	
<b>13-15</b>	0,3		0,6	1
<b>16-19</b>	0,35		0,7	
<b>20-24</b>	0,45		0,9	
<b>25-29</b>	0,5		1	
<b>30-34</b>	0,6	1,25	3	
<b>35-39</b>	0,7	1,5		
<b>40-49</b>	0,9	1,75		
<b>50-59</b>	1	2,25		
<b>60-69</b>	1,25	2,5		
<b>70 oder mehr</b>	1,5	3		

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

#### Versäumte Dosen

Falls eine Dosis versäumt wurde, die Einnahme jedoch innerhalb von 12 Stunden nach der üblichen Einnahmezeit erfolgen kann, ist sie sobald wie möglich nachzuholen. Falls die Einnahme länger als 12 Stunden versäumt wird, ist diese Dosis auszulassen und die Einnahme am folgenden Tag zur gewohnten Zeit fortzusetzen.

#### Besondere Patientengruppen

##### Eingeschränkte Nierenfunktion

Maralixibat wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz (TNI), die eine Hämodialyse benötigen, nicht untersucht. Aufgrund der minimalen Plasmakonzentrationen und der vernachlässigbaren renalen Exkretion ist bei diesen Patienten jedoch keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

*Maralixibat wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht ausreichend untersucht. Aufgrund der minimalen Resorption ist jedoch bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit terminaler Leberinsuffizienz oder Übergang zur Dekompensation ist allerdings eine engmaschige Überwachung empfohlen.*

#### *Kinder und Jugendliche*

*Die Sicherheit und Wirksamkeit von Livmarli bei Kindern unter 2 Monaten ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.*

#### Art der Anwendung

*Livmarli wird von einer Betreuungsperson oder vom Patienten selbst oral über eine Applikationsspritze zur Verabreichung einer oralen Lösung verabreicht. Die Einnahme kann vor (bis zu 30 Minuten) oder zusammen mit einer Mahlzeit am Morgen erfolgen.*

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

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

*Maralixibat wirkt durch die Hemmung des ilealen Gallensäuretransporters (IBAT, IleaI Bile Acid Transporter) und die Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs der Gallensäuren. Daher können Erkrankungen, Arzneimittel oder chirurgische Eingriffe, die entweder die gastrointestinale Motilität oder die enterohepatische Zirkulation von Gallensäuren beeinträchtigen, die Wirksamkeit von Maralixibat beeinflussen.*

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

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

*In klinischen Studien wurde bei einigen Patienten unter Maralixibat ein Anstieg der ALT beobachtet. Diese Erhöhungen wurden in Abwesenheit eines Bilirubinanstiegs beobachtet und seine klinische Relevanz ist nicht bekannt. Leberfunktionstests sollten bei Patienten vor Beginn und während der Behandlung mit Maralixibat überwacht werden.*

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

#### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

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

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

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

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

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

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

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

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

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

##### Stillzeit

*Es wird angenommen, dass Maralixibat keine Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind hat, weil die systemische Exposition der stillenden Frau durch Maralixibat vernachlässigbar ist. Livmarli kann während der Stillzeit angewendet werden.*

Fertilität

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

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

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

**4.8 Nebenwirkungen**Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldete Nebenwirkung bei ALGS-Patienten in einem Alter von über 12 Monaten ( $n = 86$ ), die in klinischen Studien über einen Zeitraum von 5 Jahren mit Maralixibat behandelt wurden, war Diarrhoe (36,0 %), gefolgt von Abdominalschmerz (29,1 %). Bei Patienten, die jünger als 12 Monate waren ( $n = 8$ ), waren die häufigsten Nebenwirkungen ebenfalls Diarrhoe und Abdominalschmerz, ähnlich wie bei den älteren Kindern mit ALGS. Im gesamten ALGS-Programm war keine dieser beiden Nebenwirkungen schwerwiegend.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Das Sicherheitsprofil von Maralixibat basiert auf einer gepoolten Analyse von Daten aus 5 klinischen Studien an ALGS-Patienten ( $n = 86$ ) im Alter von 1 bis 17 Jahren (medianes Alter 5 Jahre). Die mediane Expositionsdauer betrug 2,5 Jahre (Spanne: 1 Tag bis 5,5 Jahre). Tabelle 2 enthält die gemeldeten Nebenwirkungen aus dieser gepoolten Analyse.

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

**Tabelle 2: Nebenwirkungen bei mit ALGS behandelten Patienten**

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhoe
		Abdominalschmerz

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Alle gemeldeten Diarrhoe-Fälle waren leicht bis mittelschwer; bei 1 Patienten wurde Abdominalschmerz als schwere Nebenwirkung gemeldet. Die Zeit bis zum Auftreten von Diarrhoe und Abdominalschmerz lag in den meisten Fällen innerhalb des ersten Behandlungsmonats. Die mediane Dauer betrug 2 Tage für Diarrhoe und 1 Tag für Abdominalschmerz. Bezüglich der Inzidenz von Diarrhoe wurde keine Dosis-Wirkungs-Beziehung beobachtet. Bei 4 Patienten (4,7 %) wurde die Behandlung unterbrochen oder die Dosis reduziert, aufgrund von gastrointestinalen Nebenwirkungen, was zur Besserung oder zum Abklingen der Nebenwirkungen führte. Kein Patient setzte Livmarli aufgrund dieser Nebenwirkungen ab.

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

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

#### **4.9 Überdosierung**

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

*Im Falle einer Überdosis sind allgemeine unterstützende Maßnahmen zu ergreifen und der Patient ist auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8).“*

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

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

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

### 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Risk Management Plan (Details siehe Abschnitt 3.4.4)

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

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

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

#### **3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan**

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

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

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Folgende Anforderungen wurden festgelegt als Aktivitäten des pharmazeutischen Unternehmens, um die Risiken bei der Anwendung von Maralixibat zu minimieren und einen bestimmungsgemäßen Gebrauch zu sichern. Bei seiner Bewertung kam der CHMP zu dem Schluss, dass keine Risiko-Minimierungs-Maßnahmen notwendig sind, die über Hinweise in der Fach- und Patienten-Gebrauchsinformation und die Routine Pharmakovigilanz hinausgehen.[2]

Es erfolgen als Pharmakovigilanzmaßnahmen eine Langzeit-Nachbeobachtung von Patienten in der Studie LEAP (MRX-310). Weiterhin werden Teilnehmer der bisherigen Studien mit Maralixibat in der Langzeit-Studie MRX-800 nachverfolgt, sowie auf die nicht vergleichende, laufende Studie MRX-801, die auch Patienten mit Alagille-Syndrom einschliesst, verwiesen.[2] Zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“) sind in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans folgende Risiken beschrieben, auf die auch im European Public Assessment Report (EPAR) [2] verwiesen wird:

Tabelle 3-21: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)
<b>Bedeutende identifizierte Risiken</b>		
keine	-	-
<b>Bedeutende potentielle Risiken</b>		
Hepatotoxizität	<p><b>Routine Risikominimierung:</b> SmPC Abschnitt 4.4 Packungsbeilage Abschnitt 2</p> <p><b>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen:</b> keine</p>	<p><b>Routineaktivitäten:</b> keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b></p> <p>Studien: MRX-310 (LEAP): Long-Term Safety and Clinical Outcomes of Livmarli in Patients with Alagille Syndrome. (geplanter Studienbeginn: 2022)</p> <p>Einreichung jährlicher Updates jeglicher neuer Information hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit von Maralixibat.</p> <p>MRX-800: A Long-Term Safety Study of Maralixibat, an Apical Sodium-Dependent Bile Acid Transporter Inhibitor (ASBTi), in the Treatment of Cholestatic Liver Disease in Subjects Who Previously Participated in a Maralixibat Study (Laufend)</p>

		MRX-801: Open-Label, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Maralixibat in the Treatment of Infants with Cholestatic Liver Diseases Including Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis and Alagille Syndrome (Laufend)
<b>Fehlende Information</b>		
Karzinogenes Potential	<b>Routine Risikominimierung:</b> SmPC Abschnitt 5.3  <b>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen:</b> keine	<b>Routineaktivitäten</b> keine <b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> Studie MRXNC-006: A 104-week oral gavage carcinogenicity Study of maralixibat in Sprague Dawley Rats. (laufend)  Report Fertigstellung: Oktober 2023

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

Beschreibung	Fällig am
Zur weitergehenden Beurteilung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit von Maralixibat bei der Behandlung von cholestatischem Pruritus bei Patienten mit Alagille-Syndrom (ALGS) wird der MAH die Studie LEAP (MXP-310) entsprechend dem vereinbarten Prüfplan durchführen und die Ergebnisse einreichen.	Jährlich (im Rahmen der jährlichen Neubewertung)
Zur Gewährleistung einer angemessenen Überwachung der Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Maralixibat bei der Behandlung von Patienten mit Alagille-Syndrom (ALGS) wird der MAH jährlich aktualisierte Informationen über alle neuen Erkenntnisse zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Maralixibat vorlegen.	Jährlich (im Rahmen der jährlichen Neubewertung)

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

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

### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

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

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

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

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

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

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

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

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Mirum Pharmaceuticals International B.V. SmPC ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS - Maralixibat (Livmarli) [online]. 12.2022. [Aufgerufen am 15.12.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/livmarli-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/livmarli-epar-product-information_de.pdf).
2. European Medicines Agency (EMA) / CHMP. Assessment report Maralixibat EMEA/H/C/005857/0000 [online]. 2022. [Aufgerufen am 15.12.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/livmarli-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/livmarli-epar-public-assessment-report_en.pdf).

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

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

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

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Der Stand der Fachinformation zu Maralixibat ist 12.2022.[1]

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

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

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

Es wurde der EBM Gesamt - Stand 1. Quartal 2023 verwendet.[2]

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

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

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

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

1. Mirum Pharmaceuticals International B.V. SmPC ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS - Maralixibat (Livmarli) [online]. 12.2022. [Aufgerufen am 15.12.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/livmarli-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/livmarli-epar-product-information_de.pdf).
2. KBV. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) [online]. 1.2023. [Aufgerufen am 09.01.2023]. URL: <https://www.kbv.de/html/ebm.php>.