

**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

Cholsäure

Vom 6. November 2014

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	4
3. Bürokratiekosten.....	7
4. Verfahrensablauf	7
5. Beschluss	9
6. Anhang	13
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	13
B. Bewertungsverfahren.....	16
1. Bewertungsgrundlagen	16
2. Bewertungsentscheidung.....	16
2.1 Nutzenbewertung	16
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	18
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	19
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	23
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	24
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung.....	25
4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	25
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	26
5.1 Stellungnahme der Laboratoires CTRS.....	26
5.2 Stellungnahme von Professor Baumann - Medizinischen Hochschule Hannover	90
5.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	95
5.4 Stellungnahme der Lucane Pharma SA	102
5.5 Stellungnahme Professor Jacquemin	109

5.6	Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	115
D.	Anlagen	124
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	124

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apotheken-Verkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Cholsäure ist der 15. Mai 2014. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 13. Mai 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Cholsäure zur Behandlung von angeborenen Störungen der primären Gallensäuresynthese ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G14-03) beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. August 2014 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Cholsäure nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Ausmaß des Zusatznutzens

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens liegt keine kontrollierte Studie vor, sondern die im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht (EPAR) dargestellten Daten (aus publizierten Fallberichten/Fallserien und narrativen Übersichtsarbeiten) sowie eine zusätzliche durch den G-BA durchgeführte Literaturrecherche. Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Cholsäure beruht auf diesen Daten.

In der Literatur wird die Behandlung von angeborenen Störungen der primären Gallensäuresynthese mit den primären Gallensäuren Cholsäure, Chenodeoxycholsäure (CDCA) und Ursodeoxycholsäure (UDCA), entweder als Monotherapie oder in Kombination beschrieben. 28 Patienten wurden ausschließlich mit Cholsäure behandelt. 24 Patienten wurden mit anderen primären Gallensäuren (CDCA, UDCA) behandelt, teilweise als Kombination, darunter auch mit Cholsäure.

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Es liegen keine Daten aus systematisch geführten Krankheits- und Behandlungsregistern vor. Die Zulassung fordert die Erstellung einer Patientenüberwachungsdatenbank, um weitere Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Cholsäure zu erheben. Aufgrund der limitierten Evidenz und der unzureichenden Datengrundlage zu patientenrelevanten Endpunkten besteht ein hohes Verzerrungspotenzial, so dass eine valide und aussagekräftige Einschätzung der Ergebnisse zur Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist.

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Cholsäure wie folgt bewertet: Zur Behandlung von angeborenen Störungen der primären Gallensäuresynthese aufgrund eines 3β -Hydroxy- Δ^5 - C_{27} -Steroid-Oxidoreductase-Mangels oder eines Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Mangels mit Cholsäure bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 Monat bis 18 Jahren und bei Erwachsenen, liegt ein Zusatznutzen vor; dieser ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Cholsäure auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt. Entscheidungsrelevant ist in der vorliegenden Fallkonstellation und Indikation die limitierte Evidenzgrundlage, so dass eine valide und aussagekräftige Einschätzung der Ergebnisse zur Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist. Damit ist eine quantitative vergleichende Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

Mortalität

Die limitierte wissenschaftliche Datengrundlage lässt zum derzeitigen Zeitpunkt eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Cholsäure unter dem Gesichtspunkt der Mortalität nicht zu.

Morbidität

Valide Angaben für Morbiditäts-Endpunkte wie Leberzirrhose, Gedeihstörungen und Symptome wie Pruritus, Rachitis, Gerinnungsstörungen sind aufgrund der unvollständigen Erfassung nicht möglich.

Zusammengenommen kann hinsichtlich der Morbidität aufgrund der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

Lebensqualität

Es liegen keine Daten zur Lebensqualität vor, daher kann hinsichtlich der Lebensqualität keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

Nebenwirkungen

Valide Angaben sind aufgrund der unvollständigen Erfassung nicht möglich. Zusammengekommen kann hinsichtlich der Nebenwirkungen aufgrund der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse kommt der G-BA zu folgender Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens: ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage eine quantifizierbare Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für patientenrelevante Endpunkte zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation: ca. 10 bis 25 Patienten

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die in der Bewertung des IQWiG angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Es bestehen keine Register für angeborene Störungen der Synthese von primären Gallensäuren. Die Angaben zur Prävalenz für europäische Patienten stammen aus den Ländern Großbritannien und Frankreich. Aufgrund der hohen Anforderungen an die Differenzialdiagnostik und die erforderlichen Untersuchungen ist eine Unterschätzung der Fallzahl möglich. Die hier genannte Spanne berücksichtigt Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebene Patientenzahl liegt innerhalb dieser Spanne. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Cholsäure (Orphacol[®]) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 30. Oktober 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001250/WC500150993.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Cholsäure darf nur durch in der Therapie von Patienten mit angeborenen Synthesestörungen der primären Gallensäuren erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie bzw. Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit Zusatz-Weiterbildung Kinder-Gastroenterologie erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und aus ethischen Gründen nicht möglich war vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) wird jegliche neue Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung im EPAR umfassen ein Schulungsprogramm für verschreibende Ärzte, um Schulungsmaterial über Diagnose und Behandlung bereitzustellen und über erwartete und potenzielle Risiken in Verbindung mit der Behandlung zu informieren.

Die Behandlung mit Cholsäure ist abzubrechen, wenn sich eine gestörte hepatozelluläre Funktion (ermittelt anhand der Prothrombinzeit) nicht innerhalb von drei Monaten nach Einleitung der Cholsäurebehandlung verbessert. Dabei sollte ein gleichzeitiges Absinken der Gesamtgallensäuren im Urin zu beobachten sein. Die Behandlung ist zu einem früheren Zeitpunkt abzubrechen, wenn eindeutige Hinweise auf eine schwere Leberinsuffizienz vorliegen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2014).

Kosten der Arzneimittel:

In allen Altersgruppen liegt die Mindestdosis bei 50 mg, und die Dosisanpassung erfolgt in 50-mg-Schritten. Bei Erwachsenen sollte die tägliche Dosis 500 mg nicht übersteigen. Für die Kosten wird eine Spanne von der geringsten Tagesdosis von 50 mg bis zur Maximaldosis von 500 mg angegeben.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Es sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 13. Mai 2014 ein abschließendes Dossier eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Cholsäure ist der 15. Mai 2014.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. August 2014 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. September 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 22. September 2014 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28. Oktober 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. November 2014 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juni 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
Unterausschuss Arzneimittel	12. August 2014	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	16. September 2014	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. September 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	30. September 2014 14. Oktober 2014	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Oktober 2014	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	6. November 2014	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. November 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

5. Beschluss



**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cholsäure**

Vom 6. November 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 6. November 2014 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. Oktober 2014 (BAnz AT 11.11.2014 B1), wie folgt zu ändern:

- I. **Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Cholsäure wie folgt ergänzt:**

Cholsäure

Beschluss vom: 6. November 2014

In Kraft getreten am: 6. November 2014

BAnz 19.11.2014 B2

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Cholsäure (Orphacol®) ist angezeigt zur Behandlung von angeborenen Störungen der primären Gallensäuresynthese aufgrund eines 3β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Mangels oder eines Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Mangels bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen im Alter von einem Monat bis 18 Jahren und bei Erwachsenen.

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Cholsäure ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

Nicht quantifizierbar

Ergebnisse zur Wirksamkeit nach Endpunkten:

Es liegen keine verwertbaren Daten vor.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation: ca. 10 bis 25 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Cholsäure (Orphacol®) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 30. Oktober 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001250/WC500150993.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Cholsäure darf nur durch in der Therapie von Patienten mit angeborenen Synthesestörungen der primären Gallensäuren erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie bzw. Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit Zusatz-Weiterbildung Kinder-Gastroenterologie erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und aus ethischen Gründen nicht möglich war vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die EMA wird jegliche neue Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht (EPAR) umfassen ein Schulungsprogramm für verschreibende Ärzte, um Schulungsmaterial über Diagnose und Behandlung bereitzustellen und über erwartete und potenzielle Risiken in Verbindung mit der Behandlung zu informieren.

Die Behandlung mit Cholsäure ist abzubrechen, wenn sich eine gestörte hepatozelluläre Funktion (ermittelt anhand der Prothrombinzeit) nicht innerhalb von drei Monaten nach Einleitung der Cholsäurebehandlung verbessert. Dabei sollte ein gleichzeitiges Absinken der Gesamtgallensäuren im Urin zu beobachten sein. Die Behandlung ist zu einem früheren Zeitpunkt abzubrechen, wenn eindeutige Hinweise auf eine schwere Leberinsuffizienz vorliegen.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Cholsäure	Kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	Kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung ² (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Cholsäure	50 mg	60	365
	250 mg	30	730

² Jeweils größte Packung.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Cholsäure 50 mg	6 479,99 €	6 111,39 € [1,80 € ³ , 366,80 € ⁴]
Cholsäure 250 mg	16 113,99 €	15 195,19 € [1,80 € ³ , 917,00 € ⁴]

Stand Lauer-Steuer: 15. Oktober 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

entfällt

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Cholsäure	37 177,62 € bis 369 749,62 € ⁵

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 6. November 2014 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. November 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

³ Rabatt nach § 130 SGB V.

⁴ Rabatt nach § 130a SGB V.

⁵ Kosten von 50 mg täglich bis 500 mg täglich (jeweils geringste und maximale Dosis gemäß Fachinformation).

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Cholsäure

Vom 6. November 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 6. November 2014 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. Oktober 2014 (BAnz AT 11.11.2014 B1), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Cholsäure wie folgt ergänzt:

Cholsäure

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Cholsäure (Orphacol[®]) ist angezeigt zur Behandlung von angeborenen Störungen der primären Gallensäuresynthese aufgrund eines 3β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Mangels oder eines Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Mangels bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen im Alter von einem Monat bis 18 Jahren und bei Erwachsenen.

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Cholsäure ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

Nicht quantifizierbar

Ergebnisse zur Wirksamkeit nach Endpunkten:

Es liegen keine verwertbaren Daten vor.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation: ca. 10 bis 25 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Cholsäure (Orphacol[®]) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 30. Oktober 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001250/WC500150993.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Cholsäure darf nur durch in der Therapie von Patienten mit angeborenen Synthesestörungen der primären Gallensäuren erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie bzw. Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit Zusatz-Weiterbildung Kinder-Gastroenterologie erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und aus ethischen Gründen nicht möglich war vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die EMA wird jegliche neue Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht (EPAR) umfassen ein Schulungsprogramm für verschreibende Ärzte, um Schulungsmaterial über Diagnose und Behandlung bereitzustellen und über erwartete und potenzielle Risiken in Verbindung mit der Behandlung zu informieren.



Die Behandlung mit Cholsäure ist abzubrechen, wenn sich eine gestörte hepatozelluläre Funktion (ermittelt anhand der Prothrombinzeit) nicht innerhalb von drei Monaten nach Einleitung der Cholsäurebehandlung verbessert. Dabei sollte ein gleichzeitiges Absinken der Gesamtgallensäuren im Urin zu beobachten sein. Die Behandlung ist zu einem früheren Zeitpunkt abzubrechen, wenn eindeutige Hinweise auf eine schwere Leberinsuffizienz vorliegen.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Cholsäure	Kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	Kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung ¹ (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Cholsäure	50 mg	60	365
	250 mg	30	730

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Cholsäure 50 mg	6 479,99 €	6 111,39 € [1,80 € ² , 366,80 € ³]
Cholsäure 250 mg	16 113,99 €	15 195,19 € [1,80 € ² , 917,00 € ³]

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

entfällt

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Cholsäure	37 177,62 € bis 369 749,62 € ⁴

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 6. November 2014 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. November 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

¹ Jeweils größte Packung.

² Rabatt nach § 130 SGB V.

³ Rabatt nach § 130a SGB V.

⁴ Kosten von 50 mg täglich bis 500 mg täglich (jeweils geringste und maximale Dosis gemäß Fachinformation).

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Cholsäure ist der 15. Mai 2014. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 13. Mai 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Cholsäure zur Behandlung von angeborenen Störungen der primären Gallensäuresynthese ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G14-03) beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. August 2014 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden⁶ wurde in der Nutzenbewertung von Cholsäure nicht abgestellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels“.

⁶ Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels“

2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“

2.1.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2 „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.4 "Therapiekosten“

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Cholsäure](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cholsäure

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Cholsäure
- **Handelsname:** Orphacol®
- **Therapeutisches Gebiet:** Angeborene Störungen der primären Gallensäuresynthese (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Laboratoires CTRS
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.05.2014
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.08.2014
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.09.2014
- **Beschlussfassung:** Anfang November 2014
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2014-05-15-D-105)

- [Modul 1 \(156.1 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-518/2014-05-07_Modul1_Cholsaeure.pdf)
- [Modul 2 \(606.8 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-519/2014-05-07_Modul2_Cholsaeure.pdf)

- [Modul 3 \(1.2 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-520/2014-05-07_Modul3A_Cholsaeure.pdf)
- [Modul 4 \(833.7 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-521/2014-05-07_Modul4A_Cholsaeure.pdf)

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.08.2014 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung G-BA \(676.3 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-522/Nutzenbewertung_G-BA_Cholsaeure.pdf)
- [Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG \(148.4 kB, PDF\)](#)
(<http://www.g-ba.de/downloads/92-975-523/Bewertung%20der%20Therapiekosten%20und%20Patientenzahlen%20IQWiG.pdf>)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.09.2014
- Mündliche Anhörung: 22.09.2014

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Cholsäure - 2014-05-15-D-105*

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum 05.09.2014 elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Cholsäure - 2014-05-15-D-105* zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird

berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 22.09.2014 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 15.09.2014 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang November 2014). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 22.09.2014 um 13:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Cholsäure**

Stand: 15.09.2014

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte**
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Laboratoires CTRS	04.09.2014
Professor Baumann - Medizinische Hochschule Hannover	02.09.2014
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	04.09.2014
Lucane Pharma SA	04.09.2014
Professor Jacquemin - Hôpital Bicêtre, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP) et Hôpitaux Universitaires Paris-Sud	05.09.2014
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	05.09.2014

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Laboratoires CTRS	Hr. Dr. Ferry Hr. Dr. Vogel Hr. Prof. Dr. Schönermark Hr. Dr. Kulp
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Hr. Prof. Dr. Sauerbruch
Lucane Pharma SA	Hr. Kroll Hr. Dr. Schneider
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Fr. Orben Hr. Dr. Rasch

4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Laboratoires CTRS						
Hr. Dr. Ferry	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Vogel	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Schönermark	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Kulp	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)						
Hr. Prof. Dr. Sauerbruch	nein	-	ja	nein	nein	nein
Lucane Pharma SA						
Hr. Kroll	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Hr. Dr. Schneider	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.						
Fr. Orben	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme der Laboratoires CTRS

Datum	08.09.2014
Stellungnahme zu	Cholsäure/Orphacol®
Stellungnahme von	Laboratoires CTRS

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gegenstand der Stellungnahme ist die Nutzenbewertung von Orphacol[®] gemäß § 35a SGB V durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), sowie die Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Die Nutzenbewertung wurde am 15.08.2014 auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht.</p> <p>Orphacol[®] ist angezeigt zur Behandlung von angeborenen Störungen der primären Gallensäuresynthese aufgrund eines 3β-Hydroxy-Δ^5-C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Mangels oder eines Δ^4-3-Oxosteroid-5β-Reduktase-Mangels bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen im Alter von einem Monat bis 18 Jahren und bei Erwachsenen. [27]</p> <p><i>Laboratoires CTRS</i> folgt im Wesentlichen der durch den G-BA und das IQWiG vorgenommenen Bewertung und stimmt dieser in vielen Punkten zu.</p> <p>Im Folgenden nimmt <i>Laboratoires CTRS</i> als pharmazeutischer Unternehmer Stellung zu spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung des G-BA und der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG vom 15.08.2014.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 11, Zeile 36, Seite 12, Zeile 10	<p>Anmerkung: Abschnitt 2.3. Liste der verwendeten Quellen Der G-BA beschreibt die Studienliste zu Cholsäure (Orphacol®) mit dem Attribut „ohne Angaben zur Systematik der Suche“.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Eine Änderung wird nicht vorgeschlagen, jedoch werden die Ausführungen im Dossier weitergehend erläutert. <i>Laboratoires CTRS</i> folgt der Darstellung des G-BA und bestätigt, dass die der Studienauswahl zugrundeliegende Suchsystematik in der Tat nicht im Dossier beschrieben ist. Das Nutzendossier beruht im Wesentlichen auf Informationen und Daten des Zulassungsdossiers. Da eine Reihe qualitativ hochwertiger Übersichtsartikel [18;43;47] und Fallserien [16;35;46] während der Erstellung des Zulassungsdossiers bzw. während des Zulassungsverfahrens erschienen sind, wurde die den Übersichten in diesen Publikationen zugrundeliegende Primärliteratur erschlossen. Diese wurde wiederum benutzt, um iterativ weitere Primär- und Sekundärliteratur zu identifizieren. Alle Quellen, die Informationen zu identifizierbaren Patienten enthielten (Fallberichte und Übersichtsartikel mit isolierten Patientendaten), sowie Fallserien mit quantitativen oder qualitativen</p>	<p>Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens liegt keine kontrollierte Studie vor, sondern die im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht (EPAR) dargestellten Daten (aus publizierten Fallberichten/Fallserien und narrativen Übersichtsarbeiten) sowie eine zusätzliche durch den G-BA durchgeführte Literaturrecherche. Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Cholsäure beruht auf diesen Daten.</p>

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(darunter histologischen) Daten, wurden in das Zulassungsdossier eingeschlossen. Unter den zahlreichen Übersichtsarbeiten wurde eine Auswahl getroffen und redundante und veraltete Publikationen nicht eingeschlossen.</p> <p>Wie die Recherche des G-BA bestätigt, waren alle zur Zeit der Bewertung des Zulassungsdossiers (Oktober 2009 bis zur letzten Dateneinreichung im Oktober 2010) bekannten Fallberichte in diesem enthalten.</p>	
Seite 12, Zeile 18	<p>Anmerkung: Abschnitt 2.4. Studiencharakteristika <i>„Von insgesamt 20 Patienten europäischer Herkunft (im Vergleich zu 43 weltweiten Fällen im EPAR) mit 3β-Hydroxy-Δ^5-C₂₇-steroid-Oxidoreduktase-Mangel wird im Dossier berichtet.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: <i>Laboratoires CTRS</i> folgt der Darstellung des G-BA und stimmt zu, dass Diskrepanzen zwischen dem EPAR und dem Dossier vorliegen.</p> <p>Unter den 43 Fällen mit 3β-Hydroxy-Δ^5-C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Mangel im EPAR sind im Dossier berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 15 europäische Patienten, behandelt mit Cholsäure • 5 unbehandelte Geschwister dieser Patienten. 	<p>Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens liegt keine kontrollierte Studie vor, sondern die im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht (EPAR) dargestellten Daten (aus publizierten Fallberichten/Fallserien und narrativen Übersichtsarbeiten) sowie eine zusätzliche durch den G-BA durchgeführte Literaturrecherche. Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Cholsäure beruht auf diesen Daten.</p> <p>Es liegen keine Daten aus systematisch geführten Krankheits- und Behandlungsregistern vor. Die Zulassung fordert die Erstellung einer Patientenüberwachungsdatenbank, um weitere Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Cholsäure zu erheben.</p>

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ausgeschlossen im Vergleich zum EPAR sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6 nicht europäische Patienten; darunter wurden 3 mit Cholsäure-Monotherapie behandelt. Die einzige Auskunft zu Pathologie und Therapie dieser Patienten in der Publikation war: „Outcome favourable“ oder „Outcome: Transplanted“ [7]; 3 Patienten wurden mit Cholsäure und anderen Gallensäuren behandelt. • 13 Patienten, die mit anderen Gallensäuren behandelt wurden (davon 7 aus Europa); • 2 unbehandelte Geschwister von nicht europäischen Patienten; • 2 europäische Patienten (E3/E4), die im Nachhinein als nicht existent identifiziert wurden (missverständliche Beschreibung im Quelltext [15]) und die im EPAR nur summarisch behandelt werden. <p>Es erscheint angemessen, die wesentlichen Ausschlussgründe für die nicht im Dossier berichteten Fälle anzugeben, um diesen Unterschied nachvollziehbar zu machen.</p> <p><i>Laboratoires CTRS</i> schlägt die Ergänzung des Absatzes durch den folgenden Text vor:</p> <p><i>13 Fälle wurden mit anderen Gallensäuren behandelt. 8 Fälle</i></p>	

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>waren nicht europäischer Herkunft.</i></p> <p>Weitere Änderungen werden nicht vorgeschlagen, jedoch die Ausführungen im Dossier weitergehend erläutert.</p> <p><i>Laboratoires CTRS</i> stimmt dem G-BA dahingehend zu, dass eine Begründung für die ausschließliche Berücksichtigung europäischer Patienten für eine klarere Darstellung der Evidenz und ihrer Bewertung erforderlich ist, und dass eine solche nicht in der angemessenen Tiefe vorgelegt wurde.</p> <p>Die ausschließliche Berücksichtigung von Patienten aus europäischen, für die Zielerkrankung spezialisierten Zentren bei der Beschreibung der Evidenzlage erfolgte aus methodischen Gründen und mit dem Ziel ein hinreichendes Maß an Datenkonsistenz zu gewährleisten.</p> <p>Eine erste Sichtung aller identifizierten und in der Literatur beschriebenen Fälle zeigte, dass die berichteten Daten zu den Einzelfällen ein hohes Maß an Heterogenität in Bezug auf Art und Umfang aufwiesen. Es konnte daher nicht ausgeschlossen werden, dass fehlende oder selektiv berichtete Daten zu einer zusätzlichen Verzerrung bei der Gesamtbewertung hätten beitragen können. Eng hiermit verbunden erscheint der Umstand, dass bei nicht europäischen Fallberichten häufig eine eindeutige Identifi-</p>	

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zierung (hohe Übereinstimmung klinischer Fallberichte in Publikationen bei unterschiedlichen Patientensynonymen) der Patienten unmöglich war, sodass Doppelzählungen nicht ausgeschlossen werden konnten. Diese Einschränkung bei der Beurteilung der Daten stellt der G-BA selbst fest: „Von einzelnen Fällen wird nicht selten in verschiedenen Publikationen berichtet. In einigen Publikationen ist es nicht möglich, alle berichteten Fälle eindeutig zu identifizieren.“ (S. 18, Z.4-6).</p> <p>Aus der Sicht von <i>Laboratoires CTRS</i> erschien es daher mit Blick auf die Bewertung sinnvoll, ein hohes Maß an Konsistenz der berichteten Daten in Bezug auf Art und Umfang zu gewährleisten. Von einer formal vollständigen Berichterstattung, einhergehend mit einer höheren Heterogenität und nicht auszuschließender Doppelzählung, wurde daher abgesehen.</p> <p><i>Laboratoires CTRS</i> weist darauf hin, dass das im EPAR beschriebene Zulassungsdossier und das Nutzendossier nicht den gleichen Zweck erfüllen. Das Zulassungsdossier dient dem Nachweis einer positiven Nutzen/Risiko-Bewertung, wobei auch Daten geringerer Qualität, in den entsprechenden Zusammenhang gesetzt, laut geltender Leitfäden des CHMP, zu berücksichtigen sind (siehe „Guideline on Clinical Trials in Small Populations“; CHMP/EWP/83561/2005 [8]). Gegenstand des Dokuments ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Cholsäure. Gem. der Bestimmungen für die</p>	

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nutzenbewertung von Orphan Drugs nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V, stellt im Fall von RCT die in der pivotalen Studie verwendete Vergleichsintervention die zu berücksichtigende Vergleichstherapie dar. Eine solche Vergleichstherapie lässt sich jedoch für Cholsäure nicht definieren, da aufgrund der Seltenheit der Zielerkrankung lediglich Fallberichte vorliegen.</p> <p>Da in dieser Konstellation ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vorläge und im Rahmen der Nutzenbewertung dennoch der Versuch unternommen werden sollte, den medizinischen Zusatznutzen zu quantifizieren, wurde in Abwesenheit anderer im Anwendungsgebiet zugelassener Wirkstoffe ein Vergleich zu unbehandelten Patienten vorgenommen.</p> <p><i>Laboratoires CTRS</i> hat sich in diesem Zusammenhang dafür entschieden, im Nutzendossier konsistente, detaillierte und möglichst hochwertige Daten zu präsentieren. Diese Konsistenz in Bezug auf Art und Umfang klinischer Information bei den berichteten Fällen konnte dadurch erreicht werden, dass die im Rahmen des Dossiers berichteten, europäischen Fälle hauptsächlich im <i>Institute of Child Health</i> des <i>University College London</i> sowie dem <i>Hôpital Bicêtre (Assistance Publique - Hôpitaux de Paris)</i> behandelt wurden. Dabei handelt es sich um zwei auf die Behandlung der Zielindikation spezialisierte Kliniken.</p> <p>Insgesamt wurden in Modul 4 ein Patient mit 3β-Hydroxy-Δ^5-C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Mangel im <i>Institute of Child Health</i> des</p>	

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>University College London</i> und 14 Patienten mit 3β-Hydroxy-Δ^5-C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Mangel im <i>Hôpital Bicêtre</i> mit Cholsäure behandelt. Bei drei der fünf Patienten mit einem 3β-Hydroxy-Δ^5-C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Mangel, die keine Therapie erhielten und die als nicht behandelte Patienten im Dossier beschrieben werden, handelte es sich um Geschwister von Patienten, die im <i>Hôpital Bicêtre</i> behandelt wurden. Die zwei ebenfalls unbehandelten Fälle Sib1 und Sib2 waren Geschwister eines Patienten, der mit einer anderen als der zu prüfenden Intervention behandelt wurde. [13]</p> <p>Die Beschreibung von Daten von Patienten, die mit anderen Gallensäuren als Cholsäure behandelt wurden, erscheint nicht angezeigt, da diese keine im Indikationsgebiet zugelassene Vergleichstherapie darstellen.</p>	
Seite 12, Zeile 21	<p>Anmerkung: Abschnitt 2.4. Studiencharakteristika <i>„Zum Δ^4-3-Oxosteroid-5β-Reduktase-Mangel wurden 6 europäische (von 11 weltweiten im EPAR) Fallberichte im Dossier zitiert.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Eine Änderung wird nicht vorgeschlagen, jedoch werden die Ausführungen im Dossier weitergehend erläutert. <i>Laboratoires CTRS</i> folgt der Darstellung des G-BA und stimmt</p>	<p>Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens liegt keine kontrollierte Studie vor, sondern die im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht (EPAR) dargestellten Daten (aus publizierten Fallberichten/Fallserien und narrativen Übersichtsarbeiten) sowie eine zusätzliche durch den G-BA durchgeführte Literaturrecherche. Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Cholsäure beruht auf diesen Daten.</p> <p>In der Literatur wird die Behandlung von angeborenen Störungen der primären Gallensäuresynthese mit den primären Gallensäuren Cholsäure, Chenodeoxycholsäure (CDCA) und Ursodeoxycholsäu-</p>

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zu, dass Diskrepanzen zwischen EPAR und Dossier vorliegen. Weiterhin stimmt <i>Laboratoires CTRS</i> dem G-BA dahingehend zu, dass eine Begründung für die ausschließliche Berücksichtigung europäischer Patienten für eine klarere Darstellung der Evidenz und ihrer Bewertung erforderlich ist, und dass eine solche nicht in der angemessenen Tiefe vorgelegt wurde.</p> <p>Die ausschließliche Berücksichtigung von Patienten aus europäischen, für die Zielerkrankung spezialisierten Zentren bei der Beschreibung der Evidenzlage erfolgte aus methodischen Gründen. Ziel war es, ein hinreichendes Maß an Datenkonsistenz innerhalb der beiden Erkrankungen Δ^4-3-Oxosteroid-5β-Reduktase-Mangel und 3β-Hydroxy-Δ^5-C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Mangel zu gewährleisten.</p> <p>Im Sinne der Konsistenz der Präsentation mit der Indikation „Behandlung von 3β-Hydroxy-Δ^5-C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Mangel“ wurde auf eine Beschreibung nicht europäischer Fälle verzichtet, wobei einzuräumen ist, dass diese teilweise eine hinreichende Datenqualität aufwiesen.</p> <p>Gegenstand des Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Cholsäure. Gem. der Bestimmungen für die Nutzenbewertung von Orphan Drugs nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V, stellt im Fall von RCT die in der pivotalen Studie verwendete Vergleichsintervention die zu berücksichtigende Vergleichstherapie dar. Eine solche Ver-</p>	<p>re (UDCA), entweder als Monotherapie oder in Kombination beschrieben. 28 Patienten wurden ausschließlich mit Cholsäure behandelt. 24 Patienten wurden mit anderen primären Gallensäuren (CDCA, UDCA) behandelt, teilweise als Kombination, darunter auch mit Cholsäure.</p> <p>Es liegen keine Daten aus systematisch geführten Krankheits- und Behandlungsregistern vor. Die Zulassung fordert die Erstellung einer Patientenüberwachungsdatenbank, um weitere Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Cholsäure zu erheben.</p>

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gleichstherapie lässt sich jedoch für Cholsäure nicht definieren, da aufgrund der Seltenheit der Zielerkrankung lediglich Fallberichte vorliegen.</p> <p>Da in dieser Konstellation ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vorläge und im Rahmen der Nutzenbewertung dennoch der Versuch unternommen werden sollte, den medizinischen Zusatznutzen zu quantifizieren, wurde in Abwesenheit anderer im Anwendungsgebiet zugelassener Wirkstoffe ein Vergleich mit unbehandelten Patienten vorgenommen.</p> <p><i>Laboratoires CTRS</i> hat sich in diesem Zusammenhang dafür entschieden, im Nutzendossier konsistente, detaillierte und möglichst hochwertige Daten zu präsentieren. Diese Konsistenz in Bezug auf Art und Umfang klinischer Information bei den berichteten Fällen aus beiden Teilindikationen konnte dadurch erreicht werden, dass die im Rahmen des Dossiers berichteten Fälle hauptsächlich im <i>Institute of Child Health</i> des <i>University College London</i> sowie dem <i>Hôpital Bicêtre (Assistance Publique - Hôpitaux de Paris)</i> behandelt wurden. Dabei handelt es sich um zwei auf die Behandlung der Zielindikation spezialisierte Kliniken.</p> <p>Insgesamt wurden in Modul 4 zwei Patienten mit Δ^4-3-Oxosteroid-5β-Reduktase-Mangel im <i>Institute of Child Health</i> des <i>University College London</i> und zwei Patienten mit Δ^4-3-Oxosteroid-5β-Reduktase-Mangel im <i>Hôpital Bicêtre (Assistance Publique - Hôpitaux de Paris)</i> mit Cholsäure behandelt.</p>	

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ein fünfter Patient wurde im <i>Department of Medical and Molecular Genetics and Centre for Rare Diseases and Personalised Medicine, University of Birmingham School of Medicine</i> in Birmingham therapiert.</p> <p>Im Falle der Patientin 2 [31], die keine Therapie erhielt und als nicht behandelter Patient im Dossier beschrieben wird, handelte es sich um die Schwester des Patienten, der im <i>Department of Medical and Molecular Genetics and Centre for Rare Diseases and Personalised Medicine, University of Birmingham School of Medicine</i> in Birmingham behandelt wurde.</p> <p>Die Darstellung von Daten von Patienten, die mit anderen Gallensäuren als Cholsäure behandelt wurden, erscheint nicht angezeigt, da diese keine im Indikationsgebiet zugelassene Vergleichstherapie darstellen.</p>	
Seite 12, Zeile 26	<p>Anmerkung: Abschnitt 2.4. Studiencharakteristika <i>„Durch den pU werden zusätzliche, die Zielpopulation betreffende Daten zur Verfügung gestellt. Diese Daten unterliegen Betriebs- und Geschäftsgeheimnissen und sind entsprechend in Modul 5 des Dossiers abgelegt. Für die Dossierbewertung wurde zum Abgleich mit den publizierten Fällen in diese Daten Einsicht genommen. Als Ergebnis wurden hier keine Fälle entdeckt, die nicht bereits in den mitgelieferten Publikationen veröffentlicht waren.“</i></p>	<p>Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens liegt keine kontrollierte Studie vor, sondern die im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht (EPAR) dargestellten Daten (aus publizierten Fallberichten/Fallserien und narrativen Übersichtsarbeiten)</p>

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung: <i>Laboratoires CTRS</i> stimmt der Aussage des G-BA zu. In den in Modul 5 zur Verfügung gestellten Daten sind keine zusätzlichen Fälle enthalten, die nicht in den mitgelieferten Publikationen veröffentlicht worden waren.</p>	
Seite 13 - 17	<p>Anmerkung: Abschnitt 2.4. Studiencharakteristika Der G-BA gibt an, dass die Quelle Bove KE. 2004 [6], „als Quelle für Hintergrundtext, aber nicht für Fallberichte angegeben“ wurde.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: <i>Laboratoires CTRS</i> stimmt der Anmerkung des G-BA zu. Die Feststellung des G-BA trifft ebenso für die folgenden Quellen zu:</p> <p><u>Modul 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jaquemin E. 1994 [24] • Clayton PT. 1987 [11] • Akobeng AK. 1999 [1] • Setchell KD. 1990 [41] • Setchell KD. 1988 [44] <p><u>Modul 3</u></p>	

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Ichimiya H. 1990 und 1991 [20;21] • Witzleben CL. 1992 [50] • Vanderpas JB. 1987 [49] • Heubi JE. 2007 [18] • Setchell KD. 2004 [39] • Clayton PT. 1996 [12] <p>Weiterhin wird darauf hingewiesen, dass eine, mit den Anforderungen der VerfO (Verfahrensordnung) konforme, systematische Literaturrecherche in den Datenbanken <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> (Clinical Trials), EMBASE und MEDLINE durchgeführt wurde. Es wurden nur diejenigen Publikationen, welche bei dieser Suche gefunden worden sind und im Volltext gesichtet wurden, unter Angabe von Ausschlussgründen aufgeführt.</p> <p>Die Ausschlussgründe von Publikationen, die nicht in der systematischen Suche, aber in Freihandsuchen gefunden worden sind, wurden im Dossier nicht aufgeführt, sind aber nachfolgend dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Potin S. 2001 [34]: Publikation in französischer Sprache • Horslen SP. 1992 [19]: Behandlung mit Chenodeoxycholsäure 	

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Jacquemin E. 2000 [23]: keine Differenzierung der Patienten möglich • Balistreri WF. 1991 [2]: Patientenpopulation nicht europäisch • Balistreri WF. 1995 [3]: Patientenpopulation nicht europäisch • Balistreri WF. 1999 [4]: Patientenpopulation nicht europäisch • Ueki I. 2008 [48]: Patientenpopulation nicht europäisch • Setchell KD. 1991 [40]: Patientenpopulation nicht europäisch 	
Seite 14, Zeile 23	<p>Anmerkung: Abschnitt 2.4. Studiencharakteristika</p> <p>Der G-BA gibt an, dass im Dossier die Quelle Setchell KD, Heubi JE 2006 [42], ohne Angabe von Gründen, nicht aufgeführt sei.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Es wird vorgeschlagen, eine Änderung in der Tabelle vorzunehmen, sodass der Ausschlussgrund „Patientenpopulation nicht europäisch“ (dies entspricht den Angaben in Modul 4 Anhang 4-C1 des Dossiers) ersichtlich ist.</p>	Aufgrund der limitierten Evidenz und der unzureichenden Datengrundlage zu patientenrelevanten Endpunkten besteht ein hohes Verzerrungspotenzial, so dass eine valide und aussagekräftige Einschätzung der Ergebnisse zur Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist.

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 15, Zeile 21	<p>Anmerkung: Abschnitt 2.4. Studiencharakteristika Der G-BA gibt an, dass die Quelle Clayton PT 1991 [10] nicht im EPAR [9] oder CTD [26] eingeschlossen sei.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Es wird vorgeschlagen, eine Änderung in der Tabelle vorzunehmen, sodass daraus hervorgeht, dass der Einschluss der Publikation in EPAR und CTD erfolgte.</p>	
Seite 19, Zeile 29	<p>Anmerkung: Abschnitt 2.5. Endpunkte und Erhebungsinstrumente <i>„Die vom pU vorgelegten Beschreibungen im Dossier erlauben keine Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte (siehe Tabelle 3 bis 5 dieser Dossierbewertung). Zur Unterstützung seiner Argumentation zitiert der pU keine weiteren Quellen oder Publikationen. Aus diesem Grund wurden für die Nutzenbewertung zusätzlich die Unterlagen der europäischen Zulassungsbehörde herangezogen (ebd.). Ferner dienen eigene Recherchen der Einschätzung der Validität und Patientenrelevanz der Endpunkte.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Valide Angaben für Morbiditäts-Endpunkte wie Leberzirrhose, Ge- deihstörungen und Symptome wie Pruritus, Rachitis, Gerinnungs- störungen sind aufgrund der unvollständigen Erfassung nicht mög- lich. Zusammengenommen kann hinsichtlich der Morbidität aufgrund der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatz- nutzens hergeleitet werden.</p>

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Laboratoires CTRS</i> stimmt dem G-BA dahingehend zu, dass für die, innerhalb der Nutzendimension der <i>Morbidität</i>, dargestellten Endpunkte keine Beurteilung der Patientenrelevanz möglich ist. Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ unter der Kategorie <i>Mortalität</i> ist als patientenrelevant anzusehen, so beschreibt das Methodenpapier des IQWiG: „Als „patientenrelevant“ soll in diesem Zusammenhang verstanden werden, wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob er überlebt.“ [22]</p>	
Seite 20 - 23, Tabelle 3 und Tabelle 4	<p>Anmerkung: Abschnitt 2.5. Endpunkte und Erhebungsinstrumente In Tabelle 3 und Tabelle 4 der Nutzenbewertung geht der G-BA in detaillierter Weise auf die in Dossier und EPAR dargestellten Endpunkte ein.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: <i>Laboratoires CTRS</i> folgt der Darstellung des G-BA und räumt ein, dass weder Operationalisierung noch Definition des Endpunktes „Gesamtüberleben“ im Dossier erfolgten. Ungeachtet dessen wird jedoch seitens <i>Laboratoires CTRS</i> eine Einschätzung des Endpunktes als patientenrelevant vorgenommen und auf das IQWiG-Methodenpapier verwiesen. [22] Es wurde vorausgesetzt, dass eine Verlängerung des Lebens bzw. die Vermeidung eines unmittelbar krankheitsbedingt bevorstehenden Todes aus normativen</p>	<p>Mortalität Die limitierte wissenschaftliche Datengrundlage lässt zum derzeitigen Zeitpunkt eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Cholsäure unter dem Gesichtspunkt der Mortalität nicht zu.</p> <p>Morbidität Valide Angaben für Morbiditäts-Endpunkte wie Leberzirrhose, Gedeihstörungen und Symptome wie Pruritus, Rachitis, Gerinnungsstörungen sind aufgrund der unvollständigen Erfassung nicht möglich.</p> <p>Zusammengenommen kann hinsichtlich der Morbidität aufgrund der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.</p>

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gründen als objektiv patientenrelevant anzusehen ist. Zudem konnten keine Angaben zur Operationalisierung gemacht werden, da keine Informationen in den Publikationen verfügbar waren, ob und in welchem Maß eine solche <i>a priori</i> vom Erhebungspersonal vorgenommen wurde.</p> <p>Hinsichtlich der aufgeführten Endpunkte, die unter die Kategorie <i>Morbidität</i> (Leberfunktion) fallen, wird den Ausführungen des G-BA gefolgt.</p> <p>Der Endpunkt „Lebertransplantation“ wurde weder im Dossier noch im EPAR operationalisiert. Es konnten keine Angaben zur Operationalisierung gemacht werden, da keine Informationen in den Publikationen verfügbar waren, ob und in welchem Maß eine solche <i>a priori</i> vom Erhebungspersonal vorgenommen wurde.</p> <p>Ferner wurde keine Begründung, Definition oder Angabe zur Erhebung vorgenommen. Im Dossier wurde bei einem einzelnen Patienten (BH) von einer vorgenommenen Lebertransplantation berichtet [28]. Eine Diskussion dazu findet, wie der G-BA auf Seite 37 der Nutzenbewertung bemerkt, nicht statt. Als Begründung führt <i>Laboratoires CTRS</i> in diesem Zusammenhang aus, dass der beschriebene Patient sowohl mit einer Kombination aus Chenodeoxycholsäure und Cholsäure behandelt wurde, bis es nach sechswöchiger Therapie aufgrund akuten Pruritus und erhöhter Plasmakonzentrationen von Chenodeoxycholsäure zu einer Unterbrechung der Behandlung kam. Es ist anzunehmen,</p>	

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dass der Patient weiterhin Cholsäure erhielt, jedoch ist dies nicht klar beschrieben. Des Weiteren bleibt unklar, ob die Transplantation aufgrund eines vorherigen Therapieversagens notwendig oder Folge einer Cytomegalovirus (CMV)-Infektion war. Eine eindeutige Diagnose wurde nicht gestellt, stattdessen berichten Lemonde et. al von zwei divergierenden Testergebnissen. [28]</p> <p>Die Endpunkte „Gallensäuregehalt im Serum“, „pathologische Metabolite“, „ALT“, „Bilirubin“ und „GGT“ sind Surrogatparameter, deren Korrelation mit patientenrelevanten Endpunkten zwar nicht validiert ist, die als Laborparameter jedoch eine zentrale Rolle bei der Diagnose und Verlaufskontrolle spielen, folglich Therapieentscheidungen beeinflussen können [36]. Die genannten Surrogatparameter sind daher zwar nicht als patienten-, aber als therapie-relevant anzusehen. Im Dossier erfolgt daher keine Operationalisierung, Begründung oder Beschreibung von Validität und Patientenrelevanz. Es konnten keine Angaben zur Operationalisierung gemacht werden, da keine Informationen in den Publikationen verfügbar waren, ob und in welchem Maß eine solche <i>a priori</i> vom Erhebungspersonal vorgenommen wurde.</p> <p>Da es aus der Sicht von <i>Laboratoires CTRS</i> mit Blick auf die Bewertung sinnvoll erschien, ein hohes Maß an Konsistenz der berichteten Daten in Bezug auf Art und Umfang zu gewährleisten, um eine Vergleichbarkeit zwischen den beschriebenen Patienten und ihren Krankheitsverläufen zu schaffen, wurden die Daten zu</p>	

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>diesen Laborparametern dennoch dargestellt. In der Hepatologie gelten die Laborparameter ALT, GGT und Bilirubin, wie bereits im EPAR dargelegt, als valide klinische Parameter zur Beurteilung der Leberfunktion bzw. einer Leberschädigung. [36]</p> <p>Der Endpunkt „Leberhistologie“ ist im Dossier nicht operationalisiert oder definiert worden. Die Darstellung von Validität und Patientenrelevanz des Endpunktes war nicht möglich. Wie bereits angeführt, verfolgte <i>Laboratoires CTRS</i> auch in Bezug auf diesen Endpunkt den Ansatz ein hohes Maß an Konsistenz der berichteten Daten hinsichtlich Art und Umfang gewährleisten zu wollen und entschied daher eine deskriptive Darstellung histologischer Befunde vorzunehmen, sofern diese in den jeweiligen Publikationen berücksichtigt wurden. So wurde beispielsweise das Auftreten von Cholestase, abnormaler Zellvergrößerungen (Riesenzellen), fibrotischen oder zirrhotischen Gewebes beschrieben. Diese histologischen Befunde sind charakteristisch für einen 3β-Hydroxy-Δ^5-C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Mangel oder einen Δ^4-3-Oxosteroid-5β-Reduktase-Mangel. [15;16;46]</p>	
Seite 25 – 26, Tabelle 5	<p>Anmerkung: Abschnitt 2.5. Endpunkte und Erhebungsinstrumente In Tabelle 5 der Nutzenbewertung geht der G-BA in detaillierter Weise auf die in Dossier und EPAR dargestellten Endpunkte ein.</p>	Argument hat keine Auswirkung auf die konkrete Nutzenbewertung

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung: Eine Änderung wird nicht vorgeschlagen</p> <p><i>Laboratoires CTRS</i> folgt der Sichtweise des G-BA auch hinsichtlich der Bewertung der Kategorie <i>Unerwünschte Ereignisse</i>: „Aufgrund fehlender Angaben im Dossier ist eine Einschätzung nur aufgrund der im EPAR gemachten Angaben möglich“.</p>	
Seite 26, Zeile 23	<p>Anmerkung: Abschnitt 2.6. Ergebnisse zum Zusatznutzen</p> <p><i>„Von insgesamt 43 weltweit berichteten Fällen im EPAR hat der pU 20 Patienten mit 3β-Hydroxy-Δ5-C27-steroid-Oxidoreduktase-Mangel europä-ischer Herkunft für das Dossier ausgewählt. Davon erhielten 15 eine Cholsäuretherapie, fünf blieben ohne Therapie.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Siehe dazu die Stellungnahme zu Seite 12, Zeile 18: Anmerkung zum Abschnitt 2.4.: Studiencharakteristika</p>	<p>In der Literatur wird die Behandlung von angeborenen Störungen der primären Gallensäuresynthese mit den primären Gallensäuren Cholsäure, Chenodeoxycholsäure (CDCA) und Ursodeoxycholsäure (UDCA), entweder als Monotherapie oder in Kombination beschrieben. 28 Patienten wurden ausschließlich mit Cholsäure behandelt. 24 Patienten wurden mit anderen primären Gallensäuren (CDCA, UDCA) behandelt, teilweise als Kombination, darunter auch mit Cholsäure.</p> <p>Es liegen keine Daten aus systematisch geführten Krankheits- und Behandlungsregistern vor. Die Zulassung fordert die Erstellung einer Patientenüberwachungsdatenbank, um weitere Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Cholsäure zu erheben.</p>

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 26, Zeile 29	<p>Anmerkung: Abschnitt 2.6. Ergebnisse zum Zusatznutzen <i>„Zum Δ4-3-Oxosteroid-5β-Reduktase-Mangel wurden vom pU 6 Fallberichte zitiert. 4 davon sind in den 11 im EPAR dargestellten enthalten, ein Bericht mit 2 Fällen [33] geht darüber hinaus.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Siehe dazu die Stellungnahme zu Seite 12, Zeile 21: Anmerkung zum Abschnitt 2.4.: Studiencharakteristika</p>	<p>In der Literatur wird die Behandlung von angeborenen Störungen der primären Gallensäuresynthese mit den primären Gallensäuren Cholsäure, Chenodeoxycholsäure (CDCA) und Ursodeoxycholsäure (UDCA), entweder als Monotherapie oder in Kombination beschrieben. 28 Patienten wurden ausschließlich mit Cholsäure behandelt. 24 Patienten wurden mit anderen primären Gallensäuren (CDCA, UDCA) behandelt, teilweise als Kombination, darunter auch mit Cholsäure.</p> <p>Es liegen keine Daten aus systematisch geführten Krankheits- und Behandlungsregistern vor. Die Zulassung fordert die Erstellung einer Patientenüberwachungsdatenbank, um weitere Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Cholsäure zu erheben.</p>
Seite 32, Zeile 8	<p>Anmerkung: Abschnitt 3.1. Qualität der eingereichten Unterlagen <i>„Als Ergebnis der Recherche des pU konnten keine relevanten Studien identifiziert werden. Im Abschnitt 4.4.2 des Dossiers beschreibt der pU jedoch: „Die Gesamtheit der europäischen Patienten ergibt sich aus den in der systematischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen, sowie den zusätzlich vom pU bereitgestellten Daten [6, 9, 30].““</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens liegt keine kontrollierte Studie vor, sondern die im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht (EPAR) dargestellten Daten (aus publizierten Fallberichten/Fallserien und narrativen Übersichtsarbeiten) sowie eine zusätzliche durch den G-BA durchgeführte Literaturrecherche. Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Cholsäure beruht auf diesen Daten.</p>

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Es handelt sich hier nicht um einen Widerspruch. <i>Laboratoires CTRS</i> stellt in Abbildung 4-2 des Dossiers transparent dar, dass keine Studien, jedoch aber Publikationen in der systematischen Literaturrecherche identifiziert wurden. Aus diesen und den von <i>Laboratoires CTRS</i> zusätzlich bereitgestellten Publikationen wurden die dargestellten Patientenbeschreibungen entnommen.	
Seite 32, Zeile 12	Anmerkung: Abschnitt 3.1. Qualität der eingereichten Unterlagen <i>„Trotz des angegebenen Ausschlusskriteriums „nicht-europäisch“ sind im Dossier Fälle aus Chile (Fall B), Senegal (Fälle I1 und I2) und Algerien (Fall J) berichtet.“</i> Vorgeschlagene Änderung: <i>Laboratoires CTRS</i> stellt zu diesem Punkt klar: Die Patienten B, I1, I2 und J [15;16] mit Migrationshintergrund sind in Frankreich ansässig und sind in einem französischen Krankenhaus in Behandlung. Sie wurden daher berücksichtigt. <i>Laboratoires CTRS</i> schlägt vor, den zitierten Satz zu streichen.	Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens liegt keine kontrollierte Studie vor, sondern die im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht (EPAR) dargestellten Daten (aus publizierten Fallberichten/Fallserien und narrativen Übersichtsarbeiten) sowie eine zusätzliche durch den G-BA durchgeführte Literaturrecherche. Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Cholsäure beruht auf diesen Daten.

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 32, Zeile 14	<p>Anmerkung: Abschnitt 3.1. Qualität der eingereichten Unterlagen <i>„Weiterhin wird im EPAR auf S. 43 die Repräsentativität der untersuchten Population für die europäischen Patienten wie folgt geschildert: “Therefore, within the limitations of the small sample size, the diversity of the population described combined with the wide spectrum of disease severity (showed by the range of dose used) reflects the complete scientific knowledge on the patient population. Thus, the reported patient population can be considered to be reasonably representative of the entire patient population in the EU.” [4]. Diese Aussage unterstützt die vom pU getroffenen Auswahl von Patienten nicht.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: <i>Laboratoires CTRS</i> stimmt dem G-BA dahingehend zu, dass eine Begründung für die ausschließliche Berücksichtigung europäischer Patienten für ein klareres Verständnis der Evidenz und ihrer Bewertung erforderlich ist, und dass eine solche nicht in der angemessenen Tiefe vorgelegt wurde.</p> <p>Zur Begründung der Fallauswahl in der Indikation „Behandlung von 3β-Hydroxy-Δ⁵-C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Mangel“ siehe die Stellungnahme zu Seite 12, Zeile 18: Anmerkung zum Ab-</p>	<p>In der Literatur wird die Behandlung von angeborenen Störungen der primären Gallensäuresynthese mit den primären Gallensäuren Cholsäure, Chenodeoxycholsäure (CDCA) und Ursodeoxycholsäure (UDCA), entweder als Monotherapie oder in Kombination beschrieben. 28 Patienten wurden ausschließlich mit Cholsäure behandelt. 24 Patienten wurden mit anderen primären Gallensäuren (CDCA, UDCA) behandelt, teilweise als Kombination, darunter auch mit Cholsäure.</p> <p>Es liegen keine Daten aus systematisch geführten Krankheits- und Behandlungsregistern vor. Die Zulassung fordert die Erstellung einer Patientenüberwachungsdatenbank, um weitere Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Cholsäure zu erheben.</p> <p>Aufgrund der limitierten Evidenz und der unzureichenden Datengrundlage zu patientenrelevanten Endpunkten besteht ein hohes Verzerrungspotenzial, so dass eine valide und aussagekräftige Einschätzung der Ergebnisse zur Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist.</p>

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>schnitt 2.4.: Studiencharakteristika. Zur Begründung der Fallauswahl in der Indikation „Behandlung von Δ^4-3-Oxosteroid-5β-Reduktase-Mangel“ siehe die Stellungnahme zu Seite 12, Zeile 21: Anmerkung zum Abschnitt 2.4.: Studiencharakteristika.</p>	
Seite 32, Zeile 20	<p>Anmerkung: Abschnitt 3.1. Qualität der eingereichten Unterlagen <i>„Die dargestellte bibliografische Literaturrecherche zeichnet sich durch ihre Spezifität aus. Insbesondere die Verwendung des Namens „Orphacol“ als Suchbegriff ist in Frage zu stellen, weil relevante Publikationen durch diese Restriktion möglicherweise übersehen worden sind.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: <i>Laboratoires CTRS</i> stellt zu diesem Punkt klar: Das im Anhang 4-A1 des Modul 4 dargestellte Suchprofil zeigt, dass keine Restriktion hinsichtlich des Namens „Orphacol“ vorgenommen wurde, dieser wurde lediglich mit den für Cholsäure verwendeten Suchbegriffen durch den Operator „OR“ verknüpft und hat daher zu einer Erweiterung der Suche geführt und nicht, wie vom G-BA angenommen, zu einer erhöhten Spezifität. Entsprechend ist der zweite Satz dieser Passage nicht zutreffend</p>	Aufgrund der limitierten Evidenz und der unzureichenden Datengrundlage zu patientenrelevanten Endpunkten besteht ein hohes Verzerrungspotenzial, so dass eine valide und aussagekräftige Einschätzung der Ergebnisse zur Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist.

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und sollte gestrichen werden.	
Seite 32, Zeile 23	<p>Anmerkung: Abschnitt 3.1. Qualität der eingereichten Unterlagen <i>„Es bleibt unklar, warum die Auswahl auf Fälle aus Europa reduziert wurde. Es findet sich keine Begründung dafür, dass sich die Krankheitsverläufe oder das Therapieansprechen in verschiedenen Populationen voneinander unterscheiden könnte.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Siehe dazu die Stellungnahme zu Seite 32, Zeile 14: Anmerkung zum Abschnitt 3.1.: Qualität der eingereichten Unterlagen</p>	<p>Es liegen keine Daten aus systematisch geführten Krankheits- und Behandlungsregistern vor. Die Zulassung fordert die Erstellung einer Patientenüberwachungsdatenbank, um weitere Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Cholsäure zu erheben.</p> <p>Aufgrund der limitierten Evidenz und der unzureichenden Datengrundlage zu patientenrelevanten Endpunkten besteht ein hohes Verzerrungspotenzial, so dass eine valide und aussagekräftige Einschätzung der Ergebnisse zur Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist.</p>
Seite 32, Zeile 26	<p>Anmerkung: Abschnitt 3.1. Qualität der eingereichten Unterlagen <i>„Ferner ist unklar, aus welchem Grund Studien mit angewendeten Behandlungsoptionen (andere Gallensäurepräparate) ausgeschlossen waren.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: In diesem Punkt kann <i>Laboratoires CTRS</i> die Meinung des G-BA nicht teilen und nimmt wie folgt Stellung. Gegenstand des Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Cholsäure. Gem.</p>	<p>Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens liegt keine kontrollierte Studie vor, sondern die im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht (EPAR) dargestellten Daten (aus publizierten Fallberichten/Fallserien und narrativen Übersichtsarbeiten) sowie eine zusätzliche durch den G-BA durchgeführte Literaturrecherche. Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Cholsäure beruht auf diesen Daten.</p>

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Bestimmungen für die Nutzenbewertung von Orphan Drugs nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V stellt im Fall von RCT die in der pivotalen Studie verwendete Vergleichsintervention die zu berücksichtigende Vergleichstherapie dar. Eine solche Vergleichstherapie lässt sich jedoch für Cholsäure nicht definieren, da aufgrund der Seltenheit der Zielerkrankung lediglich Fallberichte vorliegen.</p> <p>Da in dieser Konstellation ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vorläge und im Rahmen der Nutzenbewertung dennoch der Versuch unternommen werden sollte, den medizinischen Zusatznutzen zu quantifizieren, wurde in Abwesenheit anderer im Anwendungsgebiet zugelassener Wirkstoffe ein Vergleich zu unbehandelten Patienten vorgenommen. Vor diesem Hintergrund erschien daher die Darstellung von Daten von Patienten, die mit anderen Gallensäuren als Cholsäure behandelt wurden, nicht angezeigt.</p>	
Seite 32, Zeile 30	<p>Anmerkung: Abschnitt 3.1. Qualität der eingereichten Unterlagen <i>„Eine Suche im Studienregister „ClinicalTrials.gov“ ist beschrieben. Im Studienregister „Current Controlled Trials“ (www.controlled-trials.com) wurde nicht recherchiert. Trefferzahlen sind nicht im Detail berichtet. Im Ergebnis hat der pU auch hier keine Treffer erzielt.“</i></p>	<p>Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens liegt keine kontrollierte Studie vor, sondern die im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht (EPAR) dargestellten Daten (aus publizierten Fallberichten/Fallserien und narrativen Übersichtsarbeiten) sowie eine zusätzliche durch den G-BA durchgeführte Literaturrecherche. Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Cholsäure beruht auf diesen Daten.</p>

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung: Gemäß Verfahrensordnung wurde in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, Klinische Prüfungen PharmNet.Bund sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal durchgeführt. Für die genannten Register sind im Anhang 4-B1 alle Trefferzahlen aufgeführt und die entsprechenden Treffer als Screenshots im Modul 5 hinterlegt.</p>	
Seite 32, Zeile 34	<p>Anmerkung: Abschnitt 3.1. Qualität der eingereichten Unterlagen <i>„Ein Abgleich zwischen CTD-, EPAR- und Dossierdaten zeigt Divergenzen bei den berücksichtigten Quellen (siehe Tabelle 1: Übersicht der vom pU zitierten Publikationen zu 3β-Hydroxy-Δ5-C27-steroid-Oxidoreduktase-Mangel-Fällen (n = Anzahl der jeweils beschriebenen Fälle). Im Gegensatz zum Dossier wird über den Prozess der Informationsbeschaffung im EPAR nicht berichtet, sodass diese Unterschiede nicht nachvollziehbar werden. Beim Vergleich der Einzelfallbeschreibungen ist eine zusätzliche Angabe [33] festzustellen.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Hinsichtlich der Divergenzen bei den berücksichtigten Quellen</p>	<p>Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens liegt keine kontrollierte Studie vor, sondern die im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht (EPAR) dargestellten Daten (aus publizierten Fallberichten/Fallserien und narrativen Übersichtsarbeiten) sowie eine zusätzliche durch den G-BA durchgeführte Literaturrecherche. Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Cholsäure beruht auf diesen Daten.</p>

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zwischen CTD-, EPAR- und Dossier bei den 3β-Hydroxy-Δ^5-C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Mangel-Fällen siehe die Stellungnahme zu Seite 12, Zeile 18: Anmerkung zum Abschnitt 2.4.: Studiencharakteristika.</p> <p>Zum Prozess der Informationsbeschaffung im EPAR siehe die Stellungnahme zu Seite 11, Zeile 36 sowie Seite 12, Zeile 10: Anmerkung zum Abschnitt 2.3.: Liste der verwendeten Quellen.</p> <p>Ergänzend zu diesen Ausführungen wird angemerkt, dass es sich bei der vom G-BA erwähnten zusätzlichen Einzelfallbeschreibung [31] im Dossier um die einzige Publikation handelt, welche zwischen der positiven Bewertung des CHMP und der Dossiereinreichung erschienen ist und den angewandten Kriterien entspricht.</p>	
Seite 33, Tabelle 7	<p>Anmerkung: Abschnitt 3.1. Qualität der eingereichten Unterlagen In der Tabelle 7 gibt der G-BA 19 Quellen an, die in seiner eigenen Recherche identifiziert wurden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Es soll sich hier um keinen Änderungsvorschlag handeln, lediglich soll der Sachverhalt erklärt werden. Die Publikationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bjorkhem I. 1994 [5] 	Argument hat keine Auswirkung auf die konkrete Nutzenbewertung

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Molho-Pessach V. 2012 [30] • Seki Y. 2013 [38] • Stiehl A. 1995 [45] • Sundaram SS. 2008 [47] <p>aus der Tabelle 7 der vorliegenden Nutzenbewertung wurden ebenfalls durch <i>Laboratoires CTRS</i> identifiziert, aber durch die im Dossier definierten Ausschlussgründe bereits im <i>Abstractscreen</i> ausgeschlossen.</p> <p>Im Modul 5, Dateien Modul 4 unter Anhang 4-A1 sind die entsprechenden RIS-Dateien bereitgestellt worden.</p>	
Seite 36, Zeile 4	<p>Anmerkung: Abschnitt 3.3. Methodik der Überlebenszeitanalysen <i>„Zur Interpretation der Überlebenszeitanalysen fehlen eindeutige Beschreibungen der Annahmen bei fehlenden Werten (Geburtsdatum, Alter bei „lost to follow-up“).“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Wie in der im Dossier enthaltenen Beschreibung zur Methodik der Überlebenszeitanalyse (S. 69 des Modul 4) bereits dargestellt, wurde die Überlebenszeit auf der Zeitachse des Lebensalters analysiert; diese beginnt stets mit 0 und die Information über ein exaktes (kalendarisches) Geburtsdatum ist für diese Analyse</p>	Aufgrund der limitierten Evidenz und der unzureichenden Datengrundlage zu patientenrelevanten Endpunkten besteht ein hohes Verzerrungspotenzial, so dass eine valide und aussagekräftige Einschätzung der Ergebnisse zur Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist.

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht notwendig. Es lagen für alle Patienten Informationen zum Lebensalter bei Lost-To-Follow-Up (sofern zutreffend) vor; beim Patienten „AB“ erfolgte diese Angabe relativ in Bezug auf den Beginn der Behandlung, d.h. hier musste eine Annahme zum Behandlungsbeginn gemacht werden, nämlich der Beginn der Erkrankung (in diesem Fall 0 Jahre). Die dieser Annahme zugrundeliegende Methodik ist ebenfalls beschrieben („Wenn bei Patienten der Zeitpunkt des Beginns der Therapie nicht bekannt war, wurde der Erkrankungsbeginn (Diagnosestellung) als Beginn der Behandlung gewertet.“).</p> <p><i>Laboratoires CTRS</i> bittet den G-BA, die vorgelegte Überlebenszeitanalyse bei seiner Entscheidungsfindung als bewertungsrelevant zu berücksichtigen.</p>	
Seite 36, Zeile 8	<p>Anmerkung: Abschnitt 3.3. Methodik der Überlebenszeitanalysen <i>„Weder in der Tabelle 4-25 noch in den Einzelfallbeschreibungen des Dossiers gibt es jedoch Angaben zum Geburtsdatum der eingeschlossenen Fälle. Durch eigene Sichtung der gelieferten Volltexte konnten für viele der Fälle Geburtsdaten aus den Publikationen Gonzales et al. 2006 und 2009 [6,7] entnommen werden (siehe Tabelle 8 dieser Dossierbewertung). Für einige Fälle (AB, MS, Patient 3) bleibt das Geburtsjahr jedoch unklar. Demzufolge ist auch die Berechnung des Lebensalters bei „lost to follow-up“ nicht nachvollziehbar. Hier fehlt es zusätzlich an einer Definition</i></p>	<p>Aufgrund der limitierten Evidenz und der unzureichenden Datengrundlage zu patientenrelevanten Endpunkten besteht ein hohes Verzerrungspotenzial, so dass eine valide und aussagekräftige Einschätzung der Ergebnisse zur Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist.</p>

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>für dieses Ereignis beziehungsweise für diesen Zeitpunkt.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Wie in der im Dossier enthaltenen Beschreibung zur Methodik der Überlebenszeitanalyse (S. 69 des Modul 4) bereits dargestellt, wurde die Überlebenszeit auf der Zeitachse des Lebensalters analysiert; diese beginnt stets mit 0 und die Information über ein exaktes (kalendarisches) Geburtsdatum ist für diese Analyse nicht notwendig. Es lagen für alle Patienten Informationen zum Lebensalter bei Lost-To-Follow-Up (sofern zutreffend) vor; bei den Patienten „AB“ „MS“ und „Patient 3“ erfolgte diese Angabe relativ in Bezug auf den Beginn der Behandlung, d.h. hier musste eine Annahme zum Behandlungsbeginn gemacht werden, nämlich der Beginn der Erkrankung (in diesem Fall 0 Jahre). Die dieser Annahme zugrundeliegende Methodik ist ebenfalls beschrieben („Wenn bei Patienten der Zeitpunkt des Beginns der Therapie nicht bekannt war, wurde der Erkrankungsbeginn (Diagnosestellung) als Beginn der Behandlung gewertet.“).</p> <p><i>Laboratoires CTRS</i> bittet den G-BA, die vorgelegte Überlebenszeitanalyse bei seiner Entscheidungsfindung als bewertungsrelevant zu berücksichtigen.</p>	

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 36, Zeile 17	<p>Anmerkung: Abschnitt 3.3. Methodik der Überlebenszeitanalysen <i>„Aus den Daten des pU, die den Betriebs- und Geschäftsgeheimnissen unterliegen, ist anzunehmen, dass ein großer Anteil der im Dossier berichteten Fälle in Form eines Registers beobachtet wurde und weiterhin wird. Somit könnten dem pU – zusätzlich zu den veröffentlichten Publikationen – Verlaufsdaten vorliegen. Ein Teil der „lost to follow-up“-Daten aus der vom pU im Dossier vorgelegten Tabelle (siehe Tabelle 6 in dieser Nutzenbewertung) konnten in den Spalten „aktuelles Alter“ sowie „Dauer der Cholsäure“ einer Tabelle der Doktorarbeit von Gonzales 2006 [6] identifiziert werden. Einen Hinweis darauf gibt es im Dossier jedoch nicht. Daher bleiben die angegebenen Altersangaben für das Ereignis „lost to follow-up“ nicht eindeutig nachvollziehbar.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: <i>Laboratoires CTRS</i> stimmt dem G-BA zu, dass die Daten für die Überlebenszeitanalyse überwiegend aus der genannten Doktorarbeit von Gonzales 2006 [15] stammen.</p> <p>Hinsichtlich der Verfügbarkeit von zusätzlichen Verlaufsdaten in Modul 5: Da den zuständigen behandelnden Prüfärzten gemäß der guten wissenschaftlichen Praxis der Publikationsvorrang gewährt werden soll, ist eine Veröffentlichung der zusätzlichen Da-</p>	<p>Aufgrund der limitierten Evidenz und der unzureichenden Datengrundlage zu patientenrelevanten Endpunkten besteht ein hohes Verzerrungspotenzial, so dass eine valide und aussagekräftige Einschätzung der Ergebnisse zur Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist.</p>

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ten aus Modul 5 derzeit leider nicht möglich.	
Seite 36, Zeile 33	<p>Anmerkung: Abschnitt 3.3. Methodik der Überlebenszeitanalysen <i>„Es bleibt unklar, wie die Überlebenszeiten bei zu Beginn nicht-exponierten, später dann therapierten Patienten in die Berechnung einfließen. Nicht eindeutig beschrieben wird eine mögliche Zensierung derjenigen Fälle, die zu Beginn keine Therapie und erst später Cholsäure erhielten. Dies betrifft die Definition und die Zeitpunkte der Zensierung und die mögliche Abhängigkeit der Zensierung vom Ereignis (informative Zensierung). Zum multiplen Einschluss (doppelter Eingang in die Analyse) von Fällen in die Überlebenszeitanalyse wird im Dossier dargestellt (siehe Dossier Tabelle 4-25): „Patienten, die nicht von Geburt an durch Cholsäuremedikation behandelt wurden, trugen somit sowohl Personenzeit zur Gruppe der Unbehandelten (vor dem Beginn ihrer Therapie), wie auch zur Gruppe der Behandelten bei.“ Anzunehmen ist, dass die Fälle zum Zeitpunkt des Therapiebeginns in die Gruppe der Exponierten übergehen. Die Beurteilung der Darstellungen</i></p>	<p>Aufgrund der limitierten Evidenz und der unzureichenden Datengrundlage zu patientenrelevanten Endpunkten besteht ein hohes Verzerrungspotenzial, so dass eine valide und aussagekräftige Einschätzung der Ergebnisse zur Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist.</p>

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>(Kaplan-Meier-Kurven) ist zudem durch die fehlenden Angaben zur Anzahl der eingeschlossenen beziehungsweise der Anzahl der unter Risiko stehenden Fälle im zeitlichen Verlauf erschwert.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die in der Überlebenszeitanalyse verwendete Methodik wurde aus Sicht von <i>Laboratoires CTRS</i> im Dossier hinreichend genau beschrieben. Zur Klarstellung sei hier wiederholt, dass die Personenzzeit unter Risiko für jeden Patienten in exponierte (dies bedeutet unter Cholsäurebehandlung) und nicht-exponierte (dies bedeutet ohne Behandlung) Personenzzeit eingeteilt wurde. Patienten, die nicht von Geburt an durch Cholsäuremedikation behandelt wurden, trugen somit sowohl Personenzzeit zur Gruppe der Unbehandelten (vor dem Beginn ihrer Therapie), wie auch zur Gruppe der Behandelten bei. In der Praxis bedeutet dies, dass derselbe Patient zunächst als nicht-exponiert von der Geburt bis zum Zeitpunkt des Therapiebeginns ausgewertet wird, d. h. er wird zum Zeitpunkt des Therapiebeginns für die Gruppe der nicht-exponierten als zensiert betrachtet. Ab dem Zeitpunkt der Zensierung bis zum Ende der Beobachtungszeit, Ereignis, oder Ende der Behandlung (je nachdem, was zuerst eintritt) wird der Patient dann als exponiert analysiert.</p> <p>Es erscheint unwahrscheinlich, dass der Beginn einer Therapie „informativ“ für den Endpunkt Tod oder Lebertransplantation ist,</p>	

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>d. h. dass z. B. nur Patienten mit besonders schwerem oder besonders leichtem Erkrankungsverlauf behandelt werden. Wenn überhaupt, dann erscheint es theoretisch denkbar, dass eine Verschlechterung des Krankheitsbildes zur Aufnahme der Therapie (und damit zur Zensurierung der nicht-exponierten Personenzeit) führt. Wäre dies der Fall, so würde dies zu einer Verzerrung zu Ungunsten der Exposition führen, d. h. der Therapieeffekt würde tendenziell unterschätzt werden.</p> <p>Zur Darstellung der Kaplan-Meier-Kurve wird angemerkt, dass die Zeitpunkte von Zensurierungen auf den Kurven aufgetragen sind und damit eine Einschätzung des Zeitpunktes der Zensurierungen erlauben.</p> <p><i>Laboratoires CTRS</i> bittet den G-BA, die vorgelegte Überlebenszeitanalyse bei seiner Entscheidungsfindung als bewertungsrelevant zu berücksichtigen.</p>	
Seite 37, Zeile 5	<p>Anmerkung: Abschnitt 3.3. Methodik der Überlebenszeitanalysen <i>„Schwierig ist zudem die Verwendung eines zusammengesetzten Endpunktes aus Tod und Lebertransplantation als Ereignis. In diesem sind Endpunkte verschiedener Kategorien (Mortalität und Morbidität) kombiniert. Dabei können sich die Komponenten in ihrem Schweregrad und ihrer Bedeutung unterscheiden. Unter den ausgewählten Fällen für das Dossier gibt es einen, bei dem</i></p>	<p>Aufgrund der limitierten Evidenz und der unzureichenden Datengrundlage zu patientenrelevanten Endpunkten besteht ein hohes Verzerrungspotenzial, so dass eine valide und aussagekräftige Einschätzung der Ergebnisse zur Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist.</p>

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>eine Lebertransplantation durchgeführt wurde. Eine Diskussion dazu findet im Dossier nicht statt.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Darstellung als kombinierter Endpunkt erfolgte im Rahmen des Dossiers, um der eingeschränkten Datenlage gerecht zu werden. Es wird darauf hingewiesen, dass eine Lebertransplantation, wie auch das Versterben eines Patienten als Therapieversagen zu bewerten ist. Zudem ist diese Betrachtungsweise insofern (post-hoc betrachtet) konservativ, weil der einzige bei behandelten Patienten beobachtete „Fall“ ein Patient mit einer Lebertransplantation war.</p> <p><i>Laboratoires CTRS</i> bittet den G-BA, die vorgelegte Überlebenszeitanalyse bei seiner Entscheidungsfindung als bewertungsrelevant zu berücksichtigen.</p>	
Seite 37, Zeile 11	<p>Anmerkung: Abschnitt 3.3. Methodik der Überlebenszeitanalysen <i>„Insgesamt besteht durch die Unvollständigkeit der Falldaten im Dossier (siehe auch Abschnitt 3.1 dieser Dossierbewertung), die unklare Methodik und die unklaren Beobachtungszeiten eine hohe Unsicherheit für die Einschätzung der Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse, sodass analog zum hohen Verzerrungspotential auf Studienebene auch auf Endpunktebene ein hohes Verzer-</i></p>	<p>Aufgrund der limitierten Evidenz und der unzureichenden Datengrundlage zu patientenrelevanten Endpunkten besteht ein hohes Verzerrungspotenzial, so dass eine valide und aussagekräftige Einschätzung der Ergebnisse zur Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist.</p>

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>...rungspotential besteht.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die in der Überlebenszeitanalyse verwendete Methodik wurde aus Sicht von <i>Laboratoires CTRS</i> im Dossier hinreichend genau und transparent beschrieben (siehe die Stellungnahme zur Methodik der Überlebenszeitanalyse). Im Dossier wurden sämtliche Daten vorgelegt, über die <i>Laboratoires CTRS</i> verfügt. Aus der Sicht von <i>Laboratoires CTRS</i> wäre eine methodische Überprüfung der Überlebenszeitanalyse durch eigene Analysen möglich gewesen. Aufgrund des eindeutigen, dramatischen Effektes der Behandlung, kann aus Sicht von <i>Laboratoires CTRS</i> auch unter Berücksichtigung der methodischen Einschränkungen der Analyse (keine vergleichende Studie) auf einen erheblichen medizinischen Zusatznutzen geschlossen werden.</p> <p><i>Laboratoires CTRS</i> bittet den G-BA, die vorgelegte Überlebenszeitanalyse bei seiner Entscheidungsfindung als bewertungsrelevant zu berücksichtigen.</p>	

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 49, Zeile 26	<p>Anmerkung: Abschnitt 3.4. Beschreibung der gesamten Fallserie <i>„Zum Endpunkt Gesamtüberleben gibt es im Dossier eine Überlebenszeitanalyse zum Vergleich von Fällen mit Cholsäuretherapie mit Fällen ohne Cholsäuretherapie. Aufgrund der Unklarheiten im methodischen Vorgehen ist die Interpretation der Ergebnisse dieser Analyse schwierig.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die in der Überlebenszeitanalyse verwendete Methodik wurde aus Sicht von <i>Laboratoires CTRS</i> im Dossier hinreichend genau beschrieben; siehe hierzu die Stellungnahme zur Methodenkritik an der Überlebenszeitanalyse in den zuvor dargestellten Punkten. <i>Laboratoires CTRS</i> bittet den G-BA, die vorgelegte Überlebenszeitanalyse bei seiner Entscheidungsfindung als bewertungsrelevant zu berücksichtigen.</p>	<p>Aufgrund der limitierten Evidenz und der unzureichenden Datengrundlage zu patientenrelevanten Endpunkten besteht ein hohes Verzerrungspotenzial, so dass eine valide und aussagekräftige Einschätzung der Ergebnisse zur Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist.</p>
Seite 49, Zeile 31	<p>Anmerkung: Abschnitt 3.4. Beschreibung der gesamten Fallserie <i>„Die berichteten Überlebenszeiten ohne Therapie liegen für alle publizierten Fälle mit 3β-Hydroxy-Δ5-C27-steroid-Oxidoreductase-Mangel zwischen 0,3 und 32 Jahren, dagegen für die Auswahl der Fälle, die im Dossier aufgeführt sind, bis ma-</i></p>	<p>Es liegen keine Daten aus systematisch geführten Krankheits- und Behandlungsregistern vor. Die Zulassung fordert die Erstellung einer Patientenüberwachungsdatenbank, um weitere Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Cholsäure zu erheben.</p>

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>ximal 11 Jahre. Anhand dieser Unterschiede in der Lebenserwartung ergibt sich eine hohe Heterogenität in den Angaben zum natürlichen Verlauf der Erkrankung.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: <i>Laboratoires CTRS</i> bestätigt die Ausführungen des G-BA hinsichtlich der Heterogenität des natürlichen Verlaufes der Erkrankungen, wobei diese Heterogenität durch die Fälle, die im Dossier aufgeführt sind, durchaus deutlich wird. Weiterhin zeigt sich die Heterogenität sowohl bei der Betrachtung des Phäno- als auch des Genotyps. Es ist jedoch festzustellen, dass lange Überlebenszeiten und vor allem symptomfreies Überleben ohne Gallensäuretherapie nur bei einem kleinen Anteil der Patienten berichtet wurden [13;15;30;33], während eine rechtzeitig initiierte Cholsäuretherapie in allen Fällen zu einer vollkommenen symptomatischen Normalisierung und Langzeitüberleben geführt hat. [7;16;25;28;29;31;32;37;43;46].</p>	
Seite 51, Zeile 15	<p>Anmerkung: Abschnitt 3.4. Beschreibung der gesamten Fallserie <i>„Um die Hinweise auf das mögliche Vorliegen eines dramatischen Effektes zu prüfen, war aus methodischer Sicht zuerst die Bewertung von Vollständigkeit und Qualität der vorliegenden Datengrundlage notwendig (siehe Abschnitt 3.1. dieser Dossierbe-</i></p>	<p>Es liegen keine Daten aus systematisch geführten Krankheits- und Behandlungsregistern vor. Die Zulassung fordert die Erstellung einer Patientenüberwachungsdatenbank, um weitere Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Cholsäure zu erheben.</p> <p>Aufgrund der limitierten Evidenz und der unzureichenden Datengrundlage zu patientenrelevanten Endpunkten besteht ein hohes</p>

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wertung).</p> <p><i>Bereits im Abgleich zwischen Dossier und EPAR zeigen sich Diskrepanzen. Die zusätzlich gefundenen Fälle aus eigener Recherche bestätigen, dass die im Dossier verwendeten Daten nur einen Teil der von der Erkrankung betroffenen Fälle einschließen und die Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens nur auf einem geringen Anteil von Patienten mit den Erkrankungen beruhen. Aus der Literatur gibt es keine Hinweise auf Unterschiede der beiden Störungen hinsichtlich der Inzidenz, des Krankheitsverlaufs oder beim Therapieansprechen zwischen verschiedenen Ethnien oder Regionen. Die Einschränkung der Dokumentation auf europäische Fälle für die Bewertung des Nutzens der Behandlung mit Cholsäure ist daher nicht nachvollziehbar. Insgesamt ist aufgrund der eingeschränkten Auswahl der im Dossier eingeschlossenen Fälle eine valide Bewertung der Effekte erschwert. Auch nach den eigenen Recherchen des G-BA ist es infolge der Seltenheit der Erkrankung und der aufwändigen Diagnostik nicht auszuschließen, dass es weitere Fälle gibt, die wegen eines leichten oder subklinischen Verlaufs nicht erfasst werden. Im EPAR wurde von zwei Fällen mit 3β-Hydroxy-Δ5-C27-steroid-Oxidoreductase-Mangel berichtet, die bis zum Alter von 23 und 26 Jahren ohne Therapie überlebt haben [9,14]. Aus der eigenen Recherche konnten zwei weitere Fälle mit diesem Defekt identifiziert werden, die bis zum Alter von 24 und 32 Jahren ohne Therapie überlebten [49]. Für den älteren dieser Fälle geht die</i></p>	<p>Verzerrungspotenzial, so dass eine valide und aussagekräftige Einschätzung der Ergebnisse zur Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist.</p>

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Autorengruppe des Fallberichtes von einer Selbstheilung aus („self-limited liver disorder in childhood that resolved at age 9 years“). Im Dossier gibt es einen Fallbericht mit Δ4-3-Oxosteroid-5β-Reduktase-Mangel (MS), demzufolge die Therapie nach 10 Jahren auf Patientenwunsch hin beendet wurde. Auch drei Jahre nach Absetzen der Gallensäure Therapie aus einer Kombination aus CDCA und CA ist die Patientin gesund. Für alle diese Fälle sind die Diagnosen durch genetische Analysen gesichert. Somit kann der natürliche Verlauf bzw. die natürliche Variation dieser Erkrankung letztendlich als nicht sicher bekannt angesehen werden. Von der Möglichkeit der Berechnung eines Effektschätzers zur Operationalisierung und Beurteilung eines dramatischen Effektes wird für diese Dossierbewertung abgesehen. Mit den zur Verfügung stehenden Daten ist aufgrund deren Unsicherheiten keine sinnvolle Berechnung eines hinreichend validen Effektschätzers möglich.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Wie bereits dargelegt, folgt <i>Laboratoires CTRS</i> der Darstellung des G-BA dahingehend, dass Diskrepanzen zwischen EPAR und Dossier vorliegen. Die methodischen Gründe, die zur Beschränkung auf die europäischen Fälle in den beiden Teilindikationen „Behandlung von 3β-Hydroxy-Δ⁵-C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Mangel“ und „Be-</p>	

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>handlung von Δ^4-3-Oxosteroid-5β-Reduktase-Mangel“ im Dossier führten, wurden in dieser Stellungnahme bereits umfassend ausgeführt (zur Begründung der Fallauswahl in der Indikation „Behandlung von 3β-Hydroxy-Δ^5-C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Mangel“ siehe die Stellungnahme zu Seite 12, Zeile 18: Anmerkung zum Abschnitt 2.4.: Studiencharakteristika; zur Begründung der Fallauswahl in der Indikation „Behandlung von Δ^4-3-Oxosteroid-5β-Reduktase-Mangel“ siehe die Stellungnahme zu Seite 12, Zeile 21: Anmerkung zum Abschnitt 2.4.: Studiencharakteristika).</p> <p><i>Laboratoires CTRS</i> folgt der Argumentation des G-BA ausdrücklich nicht, wonach der dargestellte medizinische Effekt von Cholsäure nicht als dramatisch einzustufen sei.</p> <p>Laut G-BA Dossierbewertung „[...] scheint ein großer Effekt unter Therapie mit Cholsäure vorzuliegen“, jedoch stellt der G-BA den dramatischen Effekt in Frage.</p> <p>Dieser ist im IQWiG-Methodenpapier wie folgt definiert: „Ist der Verlauf einer Erkrankung sicher oder nahezu sicher vorhersehbar und bestehen keine Behandlungsoptionen zur Beeinflussung dieses Verlaufs, so kann der Nutzen einer medizinischen Intervention auch durch die Beobachtung einer Umkehr des (quasi-) deterministischen Verlaufs bei einer gut dokumentierten Serie von Patientinnen und Patienten belegt</p>	

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>werden. Wenn z. B. von einer Erkrankung bekannt ist, dass sie nach Diagnosestellung innerhalb kurzer Zeit mit hoher Wahrscheinlichkeit zum Tode führt, und in Fallserien beschrieben wird, dass nach Anwendung einer bestimmten Maßnahme die meisten Betroffenen eine längere Zeitspanne überlebt haben, so wird ein solcher dramatischer Effekt ausreichend für einen Nutzenbeleg sein können.“ [22] Weiter heißt es dort: „Wesentliche Voraussetzung für die Einordnung als dramatischer Effekt ist die ausreichend sichere Dokumentation des schicksalhaften Verlaufs der Erkrankung in der Literatur und der Diagnosestellung bei den Patientinnen und Patienten in der zu bewertenden Studie.“ [22]</p> <p>Aufgrund dieser Definition kommt <i>Laboratoires CTRS</i> zu dem Schluss, dass vor dem Hintergrund der Tatsache, dass es sich bei den im Dossier relevanten Indikationen um genetische Erkrankungen handelt, gerechtfertigter Weise von einem dramatischen Effekt gesprochen werden kann.</p> <p>Dieses wird im Folgenden genauer ausgeführt.</p> <p>Der Krankheitsverlauf ist zweifellos heterogen, dennoch liegt eine ausreichende Dokumentation von Fällen vor, bei welchen <i>„eine Umkehr des (quasi-)deterministischen Verlaufs“</i> [22] unter der Anwendung von Cholsäure beschrieben wird. Vor diesem Hintergrund ist darauf zu verweisen, dass Spontanheilungen genetisch bedingter Erkrankungen aus grundlegenden molekulargenetischen</p>	

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>schen Gründen als unwahrscheinlich anzusehen sind.</p> <p>Der G-BA weicht von der allgemeinen Akzeptanz dieses klinischen Axioms ab, indem er zwei Fälle nutzt und die verfügbaren Informationen dergestalt interpretiert, dass Spontanheilungen vorlägen. Vor dem Hintergrund, dass Spontanheilungen genetischer Erkrankungen nahezu ausgeschlossen werden können oder diese zumindest als sehr unwahrscheinlich anzusehen sind, sind besondere Anforderungen an Art, Umfang und Qualität der vorhandenen Evidenz zu stellen, um mit einer hinreichenden Sicherheit beurteilen zu können, dass tatsächlich eine Reversibilität der krankheitsauslösenden Mutationen stattgefunden hat, die kausal zu einer Kuration der Erkrankung führte.</p> <p>Diesen Kriterien wird die Evidenzgrundlage der zur Argumentation herangezogenen Fälle jedoch nicht gerecht.</p> <p>Im ersten Fall [30] ist der Genotyp (3β-Hydroxy-Δ^5-C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Mangel) der betreffenden Patientin als gesichert zu betrachten und die Serum-Gallensäureuntersuchung ist von einem führenden Spezialisten (K. E. Setchell) durchgeführt worden. Jedoch fehlen in der Publikation einige notwendige Informationen, um die postulierte Spontanheilung als gesichert anzusehen: So werden keine Angaben zur Gallensäureuntersuchung im Urin, zur Leberhistologie, zum Vitaminstatus (v. a. E & K), zum Serum-GGT-Wert und zum Gallenfluss gemacht. Eine persistie-</p>	

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>rende Cholestase und/oder subklinische Leberschädigungen können daher nicht ausgeschlossen werden. Auch sprechen die Autoren ihrerseits nicht von einer Spontanheilung oder verwenden einen sinn gleichen Begriff. Ebenso wenig unternehmen die Autoren den Versuch einer kausalen Erklärung, warum die Patientin ohne primäre Gallensäuresynthese symptomfrei ist.</p> <p>Patientin MS (Δ^4-3-Oxosteroid-5β-Reduktase-Mangel) ist gesichert, umfassend diagnostiziert und dokumentiert [12;28;33]. Ihr symptomfreies Überleben wurde auf eine kompensatorische endogene Synthese von <i>allo</i>-Gallensäuren, die frühestens ab einem Alter von neun Jahren einsetzte, zurückgeführt.</p> <p>Bis zu diesem Zeitpunkt und beginnend ab einem Lebensalter von acht Monaten, lag eine für einen Δ^4-3-Oxosteroid-5β-Reduktase-Mangel typische, aggressiv voranschreitende cholestatische Leberschädigung vor, die mit primären Gallensäuren behandelt wurde [12;28]. Aus diesen Gründen erscheint es hochplausibel anzunehmen, dass die Patientin ohne Behandlung frühzeitig und weit vor Erreichen des achten Lebensjahres verstorben wäre.</p> <p>Diese beiden Fallbeschreibungen stellen also nicht annähernd ausreichende Evidenz dar, um die Möglichkeit von Spontanheilungen postulieren zu können und den (quasi-)deterministischen Verlauf der genetischen Erkrankungen 3β-Hydroxy-Δ^5-C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Mangel und Δ^4-3-Oxosteroid-5β-Reduk-</p>	

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tase-Mangel infrage stellen zu können. Auffällig ist auch, dass sich in der Literatur keine Quelle findet, in der die Evidenzlage entsprechend interpretiert wird.</p> <p>Trotz zweifellos vorhandener Heterogenität der Zielindikationen, die aufgrund ihrer äußerst geringen Prävalenz und Inzidenz Ausdruck unzureichender Möglichkeiten diese detailliert zu untersuchen ist, kann aus grundlegenden pathogenetischen Gründen von einem dramatischen Effekt einer Behandlung mit Cholsäure ausgegangen werden. Auch erscheint die Unsicherheit bei dieser Bewertung bei weitem geringer als jene Unsicherheit in Zusammenhang mit der Annahme, dass in den dargelegten Fällen Spontanheilungen vorlägen.</p> <p>Nach dieser klinischen Betrachtung wird abschließend aus methodischer Sicht auf das IQWiG-Methodenpapier verwiesen, wonach die Berechnung eines Effektschätzers zur Operationalisierung, wie von Glasziou et. al [14] vorgenommen, lediglich eine „Orientierung und [...] keine starre Grenze [bedeutet]“. [22]</p>	
Seite 55 Zeile 33	<p>Anmerkung: Abschnitt 5. Zusammenfassung der Bewertung <i>„Im Abgleich der berücksichtigten Quellen zwischen Dossier und EPAR zeigten sich Diskrepanzen. Die zusätzlich gefundenen Fälle aus eigener Recherche bestätigen, dass die im Dossier verwendeten Daten nur einen Teil der von der Erkrankung be-</i></p>	<p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Cholsäure auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt. Entscheidungsrelevant ist in der vorliegenden Fallkonstellation und</p>

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>troffenen Fälle einschließen. Die Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens beruhen daher nur auf einem geringen Anteil von Patienten mit den Erkrankungen. Aus der Literatur gibt es keine Hinweise auf Inzidenzunterschiede der beiden Störungen zwischen verschiedenen Ethnien. Die Einschränkung auf europäische Fälle für die Nutzenbewertung ist nicht nachvollziehbar. Insgesamt ist aufgrund der eingeschränkten Auswahl der im Dossier eingeschlossenen Fälle und des hohen Verzerrungspotentials eine sichere Bewertung der Effekte erschwert.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: <i>Laboratoires CTRS</i> kann auch an dieser Stelle den Ausführungen des G-BA folgen.</p> <p>Zur Begründung der Fallauswahl in der Indikation „Behandlung von 3β-Hydroxy-Δ^5-C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Mangel“ siehe die Stellungnahme zu Seite 12, Zeile 18: Anmerkung zum Abschnitt 2.4.: Studiencharakteristika.</p> <p>Zur Begründung der Fallauswahl in der Indikation „Behandlung von Δ^4-3-Oxosteroid-5β-Reduktase-Mangel“ siehe die Stellungnahme zu Seite 12, Zeile 21: Anmerkung zum Abschnitt 2.4.: Studiencharakteristika.</p>	<p>Indikation die limitierte Evidenzgrundlage, so dass eine valide und aussagekräftige Einschätzung der Ergebnisse zur Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist. Damit ist eine quantitative vergleichende Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 5, Zeile 2	<p>IQWiG-Bewertung</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Abschnitt 3.1.2 GKV-Patienten in der Zielpopulation</p> <p><i>„Der pU weist darauf hin, dass in seiner Angabe zur Prävalenz „nicht jene Fälle [enthalten sind], bei denen eine Lebertransplantation durchgeführt wurde und die aufgrund der kurativen Natur dieser Intervention nicht dem Pool prävalenter Fälle und damit der Zielpopulation für eine Cholsäuretherapie zugerechnet werden können“ (Seite 30, Modul 3 des Dossiers). Die Dossievorlage sieht jedoch vor, dass als Zielpopulation alle Patienten anzugeben sind, die gemäß Zulassung für eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel infrage kommen.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es wird keine Änderung vorgeschlagen, es handelt sich nachfolgend um eine Erläuterung.</p> <p>Die Bewertung durch das IQWiG kann von <i>Laboratoires CTRS</i> grundsätzlich nachvollzogen werden.</p> <p>Gemäß der Verfo ist die gesamte Zielpopulation anzugeben. Allerdings ist eine Berücksichtigung der Fälle, welche bereits in frühem Kindesalter ein Lebertransplantat aufgrund der Erkrankung erhielten, ohne dass die Diagnose 3β-Hydroxy-Δ^5-C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Mangel oder Δ^4-3-Oxosteroid-5β-Reduk-</p>	<p>Die Angaben zur Prävalenz für europäische Patienten stammen aus den Ländern Großbritannien und Frankreich. Aufgrund der hohen Anforderungen an die Differenzialdiagnostik und die erforderlichen Untersuchungen ist eine Unterschätzung der Fallzahl möglich. Die hier genannte Spanne berücksichtigt Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebene Patientenzahl liegt innerhalb dieser Spanne. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tase-Mangel gestellt wurde, nicht darstellbar. Zwar kann die Anzahl durchgeführter Lebertransplantationen im frühen Kindesalter unter Nutzung der Datenbanken der Begleitforschung gem. § 17b Absatz 8 KHG (Krankenhausfinanzierungsgesetz) ermittelt werden, Aussagen ob und in welchem Umfang Lebertransplantationen aufgrund der Gallensäuresynthesedefekte im Anwendungsgebiet erfolgten, lassen sich in Abwesenheit hierzu notwendiger Angaben zur Differenzialdiagnostik nicht treffen.</p> <p>(http://www.g-drg.de/cms/Begleitforschung_gem._17b_Abs._8_KHG)</p>	
Seite 5, Zeile 18	<p>Anmerkung: Abschnitt 3.1.2 GKV-Patienten in der Zielpopulation <i>„Zunächst bleibt unklar, wieso der pU die Annahme trifft, dass sich die Zahlen von Frankreich und Großbritannien auf Deutschland übertragen lassen. Der pU behauptet, dass Frankreich und Großbritannien „mit der deutschen Bevölkerung aus demografischer Sicht vergleichbar“ sind und legt als Nachweis einen Auszug von Eurostat zur Altersstruktur der EU-27-Länder vor. Damit ist nicht belegt, dass sich bei diesen beiden autosomal-rezessiv vererbten Gendefekten die Daten aus Frankreich und Großbritannien auf Deutschland übertragen lassen“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Die Angaben zur Prävalenz für europäische Patienten stammen aus den Ländern Großbritannien und Frankreich. Aufgrund der hohen Anforderungen an die Differenzialdiagnostik und die erforderlichen Untersuchungen ist eine Unterschätzung der Fallzahl möglich. Die hier genannte Spanne berücksichtigt Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebene Patientenzahl liegt innerhalb dieser Spanne. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es wird keine Änderung vorgeschlagen, es handelt sich nachfolgend um eine Zustimmung.</p> <p><i>Laboratoires CTRS</i> stimmt der Anmerkung des IQWiG zu, dass über Informationen zu einer vergleichbaren Altersstruktur zwischen Frankreich und Großbritannien einerseits und Deutschland andererseits keine Daten existieren, anhand derer sich die Übertragbarkeit in Bezug auf den Genotyp beurteilen lässt. In Abwesenheit von Daten zur Prävalenz und Inzidenz für Deutschland erscheint dieser Ansatz dennoch zulässig. Die vom IQWiG genannten Einschränkungen werden daher von <i>Laboratoires CTRS</i> in dem Sinn interpretiert, dass eine Übertragbarkeit zwar nicht belegt ist, jedoch auch nicht ausgeschlossen werden kann. Da in Deutschland nur ein einziger Fall dokumentiert ist [17], muss davon ausgegangen werden, dass eine Übertragbarkeit gegeben ist, zumal der hohen Unsicherheit durch Angabe der Konfidenzintervalle zumindest zum Teil Rechnung getragen wird.</p>	
Seite 5, Zeile 24	<p>Anmerkung: Abschnitt 3.1.2 GKV-Patienten in der Zielpopulation</p> <p><i>„Es bleibt außerdem unklar, wieso der pU diese beiden Länder heranzieht. Der pU präsentiert zu beiden Formen der Erkrankung Angaben für Frankreich, Großbritannien und Italien. Auf diese 3 Länder bezieht sich der pU dann auch in seiner „Schlussbemerkung“ auf Seite 38 in Modul 3 des Dossiers: „Dies ist ein klarer Unterschied zu anderen europäischen Staaten vergleichbarer</i></p>	Argument hat keine Auswirkung auf die konkrete Nutzenbewertung

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Größe, wie Frankreich, dem Vereinigten Königreich und Italien“. Da jedoch unklar ist, ob sich bei diesen beiden autosomal-rezessiv vererbten Gendefekten die Daten von Italien problemlos auf Deutschland übertragen lassen, berücksichtigt das Institut die Daten aus Italien ebenfalls nicht. Es sei angemerkt, dass sich die Zielpopulation verringert, wenn man Italien als drittes Land in diese Berechnung aufnimmt.““</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Es wird keine Änderung vorgeschlagen, es handelt sich nachfolgend um eine Erläuterung.</p> <p><i>Laboratoires CTRS</i> stimmt der Anmerkung des IQWiG zu, dass über Informationen zu einer vergleichbaren Altersstruktur zwischen Frankreich und Großbritannien einerseits und Deutschland andererseits keine Daten existieren, anhand derer sich die Übertragbarkeit in Bezug auf den Genotyp beurteilen lässt. In Abwesenheit von Daten zur Prävalenz und Inzidenz für Deutschland erscheint dieser Ansatz dennoch zulässig. Die vom IQWiG genannten Einschränkungen werden daher von <i>Laboratoires CTRS</i> in dem Sinn interpretiert, dass eine Übertragbarkeit zwar nicht belegt ist, jedoch auch nicht ausgeschlossen werden kann. Da in Deutschland nur ein einziger Fall dokumentiert ist [17], muss davon ausgegangen werden, dass eine Übertragbarkeit gegeben ist, zumal der hohen Unsicherheit durch Angabe der Konfidenzin-</p>	

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tervälle zumindest zum Teil Rechnung getragen wird.</p> <p>Frankreich und das Vereinigte Königreich werden als Berechnungsgrundlage für die Prävalenz der Erkrankung herangezogen, da in diesen Ländern durch das <i>Hôpital Bicêtre (Assistance Publique - Hôpitaux de Paris)</i>, sowie das <i>Institute of Child Health des University College (London)</i> zwei spezialisierte Zentren, welche die hohen Anforderungen an die Differenzialdiagnostik und den hohen Ressourcenaufwand erfüllen, ansässig sind. Es wird zudem angenommen, dass aufgrund der hohen Spezialisierung und Zentralisierung sowie der damit einhergehenden hohen Wahrnehmung unter pädiatrischen Hepatologen, der Anteil der diagnostizierten Patienten an der Gesamtprävalenz der Erkrankung hinreichend hoch ist. In Abwesenheit validerer Daten erscheinen diese Daten zur Abschätzung der Prävalenz für Deutschland daher grundsätzlich geeignet.</p>	
Seite 5, Zeile 33	<p>Anmerkung: Abschnitt 3.1.2 GKV-Patienten in der Zielpopulation</p> <p><i>„Weiterhin trifft der pU in seiner Berechnung die Annahme, dass die Unterschiede in der Prävalenz und Inzidenz zwischen einzelnen Ländern nur auf die ungleiche Anzahl von publizierten Einzelfallstudien zurückzuführen seien, und nicht auf einen Unterschied in der medizinischen Praxis. Gleichzeitig räumt der pU ein, dass es „jedoch plausibel [erscheint], dass ein solcher Unterschied existiert und dass ein großer Teil der Patientenpopulation</i></p>	Argument hat keine Auswirkung auf die konkrete Nutzenbewertung

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>eine Lebertransplantation erhalten hat, ohne zuvor gesichert diagnostiziert zu werden“ (Seite 38 in Modul 3 des Dossiers). An anderer Stelle erwähnt der pU: „Die hohen Anforderungen an die Differenzialdiagnostik und der hohe Ressourcenaufwand es plausibel erscheinen lassen, dass die geringe Anzahl dokumentierter Fälle zu einer Unterschätzung der Inzidenz und Prävalenz führen“ (Seite 16, Modul 3 des Dossiers).“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Es wird keine Änderung vorgeschlagen, es handelt sich nachfolgend um eine Erläuterung.</p> <p><i>Laboratoires CTRS</i> kann den Ausführungen des IQWiG folgen, dass die Beschreibung des dargestellten Sachverhaltes im Dossier einer Präzisierung bedarf.</p> <p>Aus den zitierten Textpassagen, auf welche das IQWiG Bezug nimmt, sollte hervorgehen, dass in Deutschland keine quantitativ nutzbaren Angaben zu Prävalenz und Inzidenz zur Verfügung stehen, da bisher nur ein diagnostizierter Patient in der Literatur beschrieben wurde [17]. Diese Diskrepanz zu Ländern vergleichbarer Größe ist möglicherweise darin begründet, dass die diagnostische Infrastruktur lückenhaft ist und die Überweisung an Ärzte in spezialisierten Zentren in Deutschland nicht in dem Maß erfolgt, wie dies z. B. in Frankreich und dem Vereinigten Königreich der Fall ist, wo durch das <i>Hôpital Bicêtre (Assistance Publi-</i></p>	

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>que – Hôpitaux de Paris</i>), sowie das <i>Institute of Child Health</i> des <i>University College</i> (London) zwei spezialisierte Zentren, welche die hohen Anforderungen an die Differenzialdiagnostik und den hohen Ressourcenaufwand erfüllen, ansässig sind. Es ist darum plausibel anzunehmen, dass als Folge zumindest ein Teil der deutschen Patientenpopulation un- oder fehldiagnostiziert eine Lebertransplantation erhalten hat.</p> <p><i>Laboratoires CTRS</i> weist darauf hin, dass eine Lebertransplantation 3β-Hydroxy-Δ^5-C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Mangel und Δ^4-3-Oxosteroid-5β-Reduktase-Mangel kurativ ist und dass transplantierte Patienten keine Cholsäurebehandlung benötigen.</p>	
Seite 6, Zeile 4	<p>Anmerkung: Abschnitt 3.1.2 GKV-Patienten in der Zielpopulation <i>„Insgesamt bleibt unklar, wie groß die Zielpopulation in Deutschland ist; die Angabe des pU unterschätzt insgesamt jedoch mutmaßlich die Anzahl an Patienten, die für eine Behandlung mit Cholsäure infrage kommen.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Aussage, dass es unklar sei, wie groß die Zielpopulation ist, wird durch <i>Laboratoires CTRS</i> geteilt. Die Abwesenheit zuverlässiger deutscher Daten (in Deutschland ist derzeit ein Fall [17] bekannt) ist aus Sicht von <i>Laboratoires CTRS</i> jedoch Ausdruck</p>	<p>Die Angaben zur Prävalenz für europäische Patienten stammen aus den Ländern Großbritannien und Frankreich. Aufgrund der hohen Anforderungen an die Differenzialdiagnostik und die erforderlichen Untersuchungen ist eine Unterschätzung der Fallzahl möglich. Die hier genannte Spanne berücksichtigt Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebene Patientenzahl liegt innerhalb dieser Spanne. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	einer nicht vollständigen Diagnostik prävalenter Fälle. In Abwesenheit anderer Möglichkeiten erscheint es daher plausibel, die Unsicherheit bei der Abschätzung als gegeben anzusehen und diese ggf. einer kritischen Diskussion zu unterziehen. Die im Dossier angegebene Prävalenz stellt also grundsätzlich die einzig mögliche Grundlage zur Abschätzung der Prävalenz dar.	
Seite 6, Zeile 27	<p>Anmerkung: Abschnitt 3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung <i>„Der pU teilt die Überwachung der Patienten abweichend von der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ in die 3 Phasen des ersten Behandlungsjahrs, des zweiten Behandlungsjahrs und der darauf folgenden Jahre (nach erfolgter Therapieeinleitung) ein. Laut Abschnitt 4.2 der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ müssten die Patienten aber wie folgt kontrolliert werden: „im ersten Jahr alle 3 Monate, in den folgenden drei Jahren alle 6 Monate und danach einmal jährlich“ [1].“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Es wird keine Änderung der IQWiG-Bewertung vorgeschlagen. Wie das IQWiG richtig anmerkt, hat eine Überwachung der Patienten im ersten Jahr alle drei Monate, in den folgenden drei Jahren alle sechs Monate und danach einmal jährlich zu erfolgen. Dies entspricht dem Wortlaut am Anfang des Abschnitts 4.2 der</p>	<p>Während der Einleitung der Behandlung und der Dosiseinstellung sind die Gallensäurespiegel im Serum und/oder Urin intensiv zu überwachen (im ersten Behandlungsjahr mindestens alle drei Monate, im zweiten Jahr alle sechs Monate). Vgl. Fachinformation (Orphacol®)</p>

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.</i> Hingegen wird weiter unten im selben Abschnitt der <i>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels</i> die sechsmonatliche Überwachung nur für das zweite Behandlungsjahr empfohlen. [27]</p> <p>Diesen Widerspruch wird <i>Laboratoires CTRS</i> in Kürze korrigieren.</p> <p>Die Angaben in der Tabelle 1 der IQWiG-Bewertung sind somit korrekt.</p>	
Seite 7, Zeile 23	<p>Anmerkung: Abschnitt 3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung <i>„Aufgrund der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen ergeben sich unterschiedliche Kosten für die Behandlungsjahre. Während der pU die Kosten für das Behandlungsjahr 1, das Behandlungsjahr 2 und nach erfolgter Therapieeinleitung ausweist, wird laut „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ die Häufigkeit der Überwachung wie folgt beschrieben: „im ersten Jahr alle 3 Monate, in den folgenden drei Jahren alle 6 Monate und danach einmal jährlich“ [1].“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2014).</p> <p><u>Kosten der Arzneimittel:</u></p> <p>In allen Altersgruppen liegt die Mindestdosis bei 50 mg, und die Dosisanpassung erfolgt in 50-mg-Schritten. Bei Erwachsenen sollte die tägliche Dosis 500 mg nicht übersteigen. Für die Kosten wird eine Spanne von der geringsten Tagesdosis von 50 mg bis zur Maximaldosis von 500 mg angegeben.</p> <p>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen nicht an.</p>

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Siehe hierzu die Stellungnahme zu Seite 6, Zeile 27: Anmerkung zum Abschnitt 3.2.: Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	
Seite 7, Zeile 38	<p>Anmerkung: Abschnitt 3.3 Konsequenzen für die Bewertung <i>„Die epidemiologische Datenlage zu angeborenen Störungen der primären Gallensäure-synthese aufgrund eines 3β-Hydroxy-Δ5-C27-steroid-Oxidoreductase-Mangels oder eines Δ4-3-Oxosteroid-5β-Reductase-Mangels für Deutschland ist unzureichend. Der pU unterschätzt mutmaßlich die Anzahl an Patienten, die für eine Behandlung mit Cholsäure infrage kommen“.</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: <i>Laboratoires CTRS</i> stimmt dieser Ausführung grundsätzlich zu, verweist aber auf die Tatsache, dass auch die Aussage einer Unterschätzung gleichermaßen auf Annahmen basiert und aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der Besonderheit bei der Dokumentation von Lebertransplantationen basieren muss. Da die Angaben zur Prävalenz zudem unter Angabe der Unsicherheit, die durch breite Konfidenzintervalle zum Ausdruck</p>	<p>Der G-BA legt dem Beschluss die in der Bewertung des IQWiG angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Es bestehen keine Register für angeborene Störungen der Synthese von primären Gallensäuren. Die Angaben zur Prävalenz für europäische Patienten stammen aus den Ländern Großbritannien und Frankreich. Aufgrund der hohen Anforderungen an die Differenzialdiagnostik und die erforderlichen Untersuchungen ist eine Unterschätzung der Fallzahl möglich. Die hier genannte Spanne berücksichtigt Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebene Patientenzahl liegt innerhalb dieser Spanne. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich</p>

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	kommt, gemacht werden, erscheinen die Angaben im Dossier dennoch als hinreichend valide.	
Seite 10, Zeile 18	<p>Anmerkung: Abschnitt 5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen <i>„Die Angaben des pU zur GKV-Zielpopulation sind als unsicher anzusehen. Der pU unterschätzt mutmaßlich die Anzahl an Patienten, die für eine Behandlung mit Cholsäure infrage kommen.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Siehe hierzu die Stellungnahme zu Seite 7, Zeile 38: Anmerkung zum Abschnitt 3.3: Kommentar zu den Konsequenzen für die Bewertung</p>	<p>Der G-BA legt dem Beschluss die in der Bewertung des IQWiG angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Es bestehen keine Register für angeborene Störungen der Synthese von primären Gallensäuren. Die Angaben zur Prävalenz für europäische Patienten stammen aus den Ländern Großbritannien und Frankreich. Aufgrund der hohen Anforderungen an die Differenzialdiagnostik und die erforderlichen Untersuchungen ist eine Unterschätzung der Fallzahl möglich. Die hier genannte Spanne berücksichtigt Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebene Patientenzahl liegt innerhalb dieser Spanne. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich</p>

Stellungnehmer: *Laboratoires CTRS*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 11, Zeile 16	<p>Anmerkung: Abschnitt 5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung <i>„Aufgrund der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen ergeben sich unterschiedliche Kosten für die Behandlungsjahre. Während der pU die Kosten für das Behandlungsjahr 1, das Behandlungsjahr 2 und nach erfolgter Therapieeinleitung ausweist, sind laut „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ die Häufigkeit der Überwachung wie folgt beschrieben: „im ersten Jahr alle 3 Monate, in den folgenden drei Jahren alle 6 Monate und danach einmal jährlich“ [1].“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Siehe hierzu die Stellungnahme zu Seite 6, Zeile 27: Anmerkung zum Abschnitt 3.2.: Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung</p>	<p><u>Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:</u> Es sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Akobeng, A.K., Clayton, P.T., Miller, V., Super, M., & Thomas, A.G. 1999. An inborn error of bile acid synthesis (3beta-hydroxy-delta5-C27-steroid dehydrogenase deficiency) presenting as malabsorption leading to rickets. *Arch.Dis.Child*, 80, (5) 463-465 available from: PM:10208955
2. Balistreri, W.F. 1991. Fetal and neonatal bile acid synthesis and metabolism--clinical implications. *J.Inherit.Metab Dis.*, 14, (4) 459-477 available from: PM:1749213
3. Balistreri, W. F. Inborn errors of bile acid biosynthesis: clinical and therapeutic aspects. 1995.
4. Balistreri, W. F. Inborn errors of bile acid biosynthesis and transport. 1999.
5. Bjorkhem, I. 1994. Inborn errors of metabolism with consequences for bile acid biosynthesis. A minireview. *Scand.J.Gastroenterol.Suppl*, 204, 68-72 available from: PM:7824882
6. Bove, K.E., Heubi, J.E., Balistreri, W.F., & Setchell, K.D. 2004. Bile acid synthetic defects and liver disease: a comprehensive review. *Pediatr.Dev.Pathol.*, 7, (4) 315-334 available from: PM:15383928
7. Cheng, J.B., Jacquemin, E., Gerhardt, M., Nazer, H., Cresteil, D., Heubi, J.E., Setchell, K.D., & Russell, D.W. 2003. Molecular genetics of 3beta-hydroxy-Delta5-C27-steroid oxidoreductase deficiency in 16 patients with loss of bile acid synthesis and liver disease. *J.Clin.Endocrinol.Metab*, 88, (4) 1833-1841 available from: PM:12679481
8. CHMP. Guideline for clinical trials in small populations. 2006.
9. CHMP. Assessment Report, Orphacol. 2013.
10. Clayton, P.T. 1991. Inborn errors of bile acid metabolism. *J.Inherit.Metab Dis.*, 14, (4) 478-496 available from: PM:1749214
11. Clayton, P.T., Leonard, J.V., Lawson, A.M., Setchell, K.D., Andersson, S., Egestad, B., & Sjoval, J. 1987. Familial giant cell hepatitis associated with synthesis of 3 beta, 7 alpha-dihydroxy-and 3 beta,7 alpha, 12 alpha-trihydroxy-5-cholenoic acids. *J.Clin.Invest*, 79, (4) 1031-1038 available from: PM:3470305
12. Clayton, P.T., Mills, K.A., Johnson, A.W., Barabino, A., & Marazzi, M.G. 1996. Delta 4-3-oxosteroid 5 beta-reductase deficiency: failure of ursodeoxycholic acid treatment and response to chenodeoxycholic acid plus cholic acid. *Gut*, 38, (4) 623-628 available from: PM:8707100
13. Fischler, B., Bodin, K., Stjernman, H., Olin, M., Hansson, M., Sjoval, J., & Bjorkhem, I. 2007. Cholestatic liver disease in adults may be due to an inherited defect in bile acid biosynthesis. *J.Intern.Med.*, 262, (2) 254-262 available from: PM:17645593
14. Glasziou, P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. 2007.
15. Gonzales, E. Inborn errors of bile acid synthesis: long-term effects of cholic acid therapy. 2006.
16. Gonzales, E., Gerhardt, M.F., Fabre, M., Setchell, K.D., Davit-Spraul, A., Vincent, I., Heubi, J.E., Bernard, O., & Jacquemin, E. 2009. Oral cholic acid for hereditary defects of primary bile acid synthesis: a safe and effective long-term therapy. *Gastroenterology*, 137, (4) 1310-1320 available from: PM:19622360

17. Haas, D., Gan-Schreier, H., Langhans, C.D., Rohrer, T., Engelmann, G., Heverin, M., Russell, D.W., Clayton, P.T., Hoffmann, G.F., & Okun, J.G. 2012. Differential diagnosis in patients with suspected bile acid synthesis defects. *World J.Gastroenterol.*, 18, (10) 1067-1076 available from: PM:22416181
18. Heubi, J.E., Setchell, K.D., & Bove, K.E. 2007. Inborn errors of bile acid metabolism. *Semin.Liver Dis.*, 27, (3) 282-294 available from: PM:17682975
19. Horslen, S.P., Lawson, A.M., Malone, M., & Clayton, P.T. 1992. 3 beta-hydroxy-delta 5-C27-steroid dehydrogenase deficiency; effect of chenodeoxycholic acid therapy on liver histology. *J.Inherit.Metab Dis.*, 15, (1) 38-46 available from: PM:1583874
20. Ichimiya, H., Egestad, B., Nazer, H., Baginski, E.S., Clayton, P.T., & Sjovall, J. 1991. Bile acids and bile alcohols in a child with hepatic 3 beta-hydroxy-delta 5-C27-steroid dehydrogenase deficiency: effects of chenodeoxycholic acid treatment. *J.Lipid Res.*, 32, (5) 829-841 available from: PM:2072042
21. Ichimiya, H., Nazer, H., Gunasekaran, T., Clayton, P., & Sjovall, J. 1990. Treatment of chronic liver disease caused by 3 beta-hydroxy-delta 5-C27-steroid dehydrogenase deficiency with chenodeoxycholic acid. *Arch.Dis.Child*, 65, (10) 1121-1124 available from: PM:2248502
22. IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. 2013.
23. Jacquemin, E., Gerhardt, M., Cresteil, D., Fabre, M., Taburet, A., Hansson, M., Trivin, F., Setchell, K. D., & Bernard, O. Long-term effects of bile acid therapy in children with defects of primary bile acid synthesis: 3-hydroxy-5-C27-steroid dehydrogenase/isomerase 4-3-oxosteroid 5-reductase deficiencies. 2000.
24. Jacquemin, E., Setchell, K.D., O'Connell, N.C., Estrada, A., Maggiore, G., Schmitz, J., Hadchouel, M., & Bernard, O. 1994. A new cause of progressive intrahepatic cholestasis: 3 beta-hydroxy-C27-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency. *J.Pediatr.*, 125, (3) 379-384 available from: PM:7915305
25. Kondo, K.H., Kai, M.H., Setoguchi, Y., Eggertsen, G., Sjoblom, P., Setoguchi, T., Okuda, K.I., & Bjorkhem, I. 1994. Cloning and expression of cDNA of human delta 4-3-oxosteroid 5 beta-reductase and substrate specificity of the expressed enzyme. *Eur.J.Biochem.*, 219, (1-2) 357-363 available from: PM:7508385
26. Laboratoires CTRS. CTD Modul 2.5. clinical overview. 2010.
27. Laboratoires CTRS. Fachinformation Orphacol® 50mg/250mg Hartkapseln. 2014.
28. Lemonde, H.A., Custard, E.J., Bouquet, J., Duran, M., Overmars, H., Scambler, P.J., & Clayton, P.T. 2003. Mutations in SRD5B1 (AKR1D1), the gene encoding delta(4)-3-oxosteroid 5beta-reductase, in hepatitis and liver failure in infancy. *Gut*, 52, (10) 1494-1499 available from: PM:12970144
29. Mizuochi, T., Kimura, A., Ueki, I., Takahashi, T., Hashimoto, T., Takao, A., Seki, Y., Takei, H., Nittono, H., Kurosawa, T., & Matsuishi, T. 2010. Molecular genetic and bile acid profiles in two Japanese patients with 3beta-hydroxy-DELTA5-C27-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency. *Pediatr.Res.*, 68, (3) 258-263 available from: PM:20531254
30. Molho-Pessach, V., Rios, J.J., Xing, C., Setchell, K.D., Cohen, J.C., & Hobbs, H.H. 2012. Homozygosity mapping identifies a bile acid biosynthetic defect in an adult with cirrhosis of unknown etiology. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 55, (4) 1139-1145

31. Morgan, N.V., Hartley, J.L., Setchell, K.D., Simpson, M.A., Brown, R., Tee, L., Kirkham, S., Pasha, S., Trembath, R.C., Maher, E.R., Gissen, P., & Kelly, D.A. 2013. A combination of mutations in AKR1D1 and SKIV2L in a family with severe infantile liver disease. *Orphanet.J.Rare.Dis.*, 8, 74 available from: PM:23679950
32. Nittono, H., Takei, H., Unno, A., Shimizu, T., Kobayashi, M., Koike, M., Murai, T., Kurosawa, T., & Thoma, M. 2010. 3beta-hydroxy-Delta(5)-C(2)(7)-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency in a patient who underwent oral bile acid therapy for 10 years and delivered two healthy infants. *Pediatr.Int.*, 52, (4) e192-e195 available from: PM:20958862
33. Palermo, M., Marazzi, M.G., Hughes, B.A., Stewart, P.M., Clayton, P.T., & Shackleton, C.H. 2008. Human Delta4-3-oxosteroid 5beta-reductase (AKR1D1) deficiency and steroid metabolism. *Steroids*, 73, (4) 417-423 available from: PM:18243262
34. Potin, S., Desroches, M.-C., Casaurang, M., Jacquemin, E., Vincent, I., Furlan, V., Bocquentin, M., Bernard, O., & Taburet, A.-M. Evaluation du traitement des déficits de synthèse des acides biliaires primaires par l'acide cholique et/ou l'acide ursodésoxycholique dans le cadre d'un essai clinique en pédiatrie. 2001.
35. Riello, L., D'Antiga, L., Guido, M., Alaggio, R., Giordano, G., & Zancan, L. 2010. Titration of bile acid supplements in 3beta-hydroxy-Delta 5-C27-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency. *J.Pediatr.Gastroenterol.Nutr.*, 50, (6) 655-660 available from: PM:20400917
36. Rodes, J., Benhamou, J.-P., Blei, A. T., Reichen, J., & Rizzetto, M. Textbook of Hepatology. Rigato, I., Ostrow, J. D., and Tiribelli, C. Biochemical investigations in the management of liver disease. 2007.
37. Schwarz, M., Wright, A.C., Davis, D.L., Nazer, H., Bjorkhem, I., & Russell, D.W. 2000. The bile acid synthetic gene 3beta-hydroxy-Delta(5)-C(27)-steroid oxidoreductase is mutated in progressive intrahepatic cholestasis. *J.Clin.Invest*, 106, (9) 1175-1184 available from: PM:11067870
38. Seki, Y., Mizuochi, T., Kimura, A., Takahashi, T., Ohtake, A., Hayashi, S., Morimura, T., Ohno, Y., Hoshina, T., Ihara, K., Takei, H., Nittono, H., Kurosawa, T., Homma, K., Hasegawa, T., & Matsuishi, T. 2013. Two neonatal cholestasis patients with mutations in the SRD5B1 (AKR1D1) gene: diagnosis and bile acid profiles during chenodeoxycholic acid treatment. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 36, (3) 565-573
39. Setchell, K. D. Defects in bile acid synthesis - specific and treatable causes of metabolic liver disease. Adolf Windaus Prize Lecture. 3-16. 2004.
40. Setchell, K. D., Balistreri, W. F., Piccoli, D. A., & Clerici, C. Oral bile acid therapy in the treatment of inborn errors in bile acid synthesis associated with liver disease. 1991.
41. Setchell, K. D., Flick, R., Watkins, J. B., & Picolli, O. A. Chronic hepatitis in a 10 yr old due to an inborn error in bile acid synthesis - diagnosis and treatment with oral bile acid. 1990.
42. Setchell, K.D. & Heubi, J.E. 2006. Defects in bile acid biosynthesis--diagnosis and treatment. *J.Pediatr.Gastroenterol.Nutr.*, 43 Suppl 1, S17-S22 available from: PM:16819396
43. Setchell, K. D. & O'Connell, N. C. Disorders of bile acid synthesis and metabolism: a metabolic basis for liver disease. 736-766. 2007.

44. Setchell, K.D., Suchy, F.J., Welsh, M.B., Zimmer-Nechemias, L., Heubi, J., & Balistreri, W.F. 1988. Delta 4-3-oxosteroid 5 beta-reductase deficiency described in identical twins with neonatal hepatitis. A new inborn error in bile acid synthesis. *J.Clin.Invest*, 82, (6) 2148-2157 available from: PM:3198770
45. Stiehl, A. 1995. [Bile acids in liver diseases--current indications]. *Ther.Umsch.*, 52, (10) 682-686 available from: PM:7482380
46. Subramaniam, P., Clayton, P.T., Portmann, B.C., Mieli-Vergani, G., & Hadzic, N. 2010. Variable clinical spectrum of the most common inborn error of bile acid metabolism--3beta-hydroxy-Delta 5-C27-steroid dehydrogenase deficiency. *J.Pediatr.Gastroenterol.Nutr.*, 50, (1) 61-66 available from: PM:19915491
47. Sundaram, S.S., Bove, K.E., Lovell, M.A., & Sokol, R.J. 2008. Mechanisms of disease: Inborn errors of bile acid synthesis. *Nat.Clin.Pract.Gastroenterol.Hepatol.*, 5, (8) 456-468 available from: PM:18577977
48. Ueki, I., Kimura, A., Chen, H.L., Yorifuji, T., Mori, J., Itoh, S., Maruyama, K., Ishige, T., Takei, H., Nittono, H., Kurosawa, T., Kage, M., & Matsuishi, T. 2009. SRD5B1 gene analysis needed for the accurate diagnosis of primary 3-oxo-Delta4-steroid 5beta-reductase deficiency. *J.Gastroenterol.Hepatol.*, 24, (5) 776-785 available from: PM:19175828
49. Vanderpas, J.B., Koopman, B.J., Cadranel, S., Vandenberghe, C., Rickaert, F., Quenon, M., Wolthers, B.G., Brauherz, G., Vertongen, F., & Tondeur, M. 1987. Malabsorption of liposoluble vitamins in a child with bile acid deficiency. *J.Pediatr.Gastroenterol.Nutr.*, 6, (1) 33-41 available from: PM:3794931
50. Witzleben, C.L., Piccoli, D.A., & Setchell, K. 1992. A new category of causes of intrahepatic cholestasis. *Pediatr.Pathol.*, 12, (2) 269-274 available from: PM:1570242

5.2 Stellungnahme von Professor Baumann - Medizinischen Hochschule Hannover

Datum	02.09.2014
Stellungnahme zu	Cholsäure/Orphacol
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. Ulrich Baumann Zentrum Kinderheilkunde und Jugendmedizin Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen, Schwerpunktprofessur Pädiatrische Gastroenterologie und Hepatologie Medizinische Hochschule Hannover</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Ulrich Baumann, Zentrum Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen, Medizinische Hochschule Hannover

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss gibt die Gelegenheit, zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs Cholsäure (Handelsname: Orphacol) Stellung zu nehmen.</p> <p>Als Pädiatrischer Gastroenterologe und Hepatologe bin ich Inhaber einer Schwerpunktprofessur Kindergastroenterologie und pädiatrischer Leiter des Kinderlebertransplantationsprogramms an der Medizinischen Hochschule Hannover. Ich bin auch gewählter Sprecher für Kinderhepatologie im Vorstand unserer Fachgesellschaft European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Nach den vielfachen Diskussionen in unseren Fachgremien erlaube ich mir deshalb, hier Stellung zu beziehen.</p> <p>3β-Hydroxy-Δ5-C27-Steroid-Oxidoreduktase-Mangel und Δ4-3-Oxosteroid-5β-Reduktase-Mangel sind extrem seltene Krankheiten. Jedoch führen diese Erkrankungen unbehandelt in aller Regel bereits im frühen Kindesalter zu einer Leberzirrhose und terminaler Leberinsuffizienz und damit zur Notwendig einer Lebertransplantation. Eine zugelassene medikamentöse Behandlungsoption gab es bislang nicht.</p> <p>Es ist zu begrüßen, dass jetzt auch für diese extrem seltene Orphan-Erkrankung ein Medikament zur Verfügung steht.</p> <p>Der Nutzen von Cholsäure zur Behandlung von angeborenen Störungen der primären Gallensäuresynthese aufgrund eines 3β-Hydroxy-Δ⁵-C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Mangels oder eines Δ⁴-3-Oxosteroid-5β-Reduktase-Mangels ist nach unserer Auffas-</p>	<p>Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen. Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Cholsäure darf nur durch in der Therapie von Patienten mit angeborenen Synthesestörungen der primären Gallensäuren erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie bzw. Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit Zusatz-Weiterbildung Kinder-Gastroenterologie erfolgen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Ulrich Baumann, Zentrum Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen, Medizinische Hochschule Hannover

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sung umfangreich und, soweit bei den Orphan diseases möglich, belegt. Cholsäure ist ein Medikament, das medizinisch sinnvoll ist, da es eine risikoarme, medikamentöse Behandlungsoption für die beiden o.g. Erkrankungen darstellt. Die in der internationalen Literatur berichteten Behandlungsergebnisse aus Europa und den USA zeigen übereinstimmend einen dauerhaften Therapieerfolg. Eine Lebertransplantation bei rechtzeitiger konsequenter Behandlung der betroffenen Patienten ist nicht mehr erforderlich.</p> <p>Ich darf daher die Verordnungsfähigkeit der Cholsäure durch hierfür qualifizierte Pädiatrische Gastroenterologen und Hepatologen empfehlen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

Oral cholic acid for hereditary defects of primary bile acid synthesis: a safe and effective long-term therapy.

Gonzales E1, Gerhardt MF, Fabre M, Setchell KD, Davit-Spraul A, Vincent I, Heubi JE, Bernard O, Jacquemin E.

Gastroenterology. 2009 Oct;137(4):1310-1320.e1-3.

5.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Datum	05.09.2014
Stellungnahme zu	Cholsäure
Stellungnahme von	Gemeinsame Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Frank Lammert, Homburg

Allgemeine Anmerkungen	Ergebnis nach Prüfung
<p>Die zusammenfassende Bewertung des GBA (S. 55-56), dass die Therapie mit Cholsäure bei angeborenen Gallensäuresynthesestörungen konsistent positive und deutliche Effekte hinsichtlich der Mortalität hat, ist zuzustimmen.</p> <p>Im Gegensatz zur Formulierung auf S. 56, dass ein großer Effekt unter der Therapie mit Cholsäure bei Gallensäuresynthesestörungen vorliegen "könnte", wird jedoch aus Sicht der wissenschaftlichen Fachgesellschaft durch die zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse durch den GBA (Tabelle 10) belegt, dass sehr wahrscheinlich ein großer Therapieeffekt vorliegt. Die vom GBA erstellte Tabelle verdeutlicht, dass - wenn man alle dokumentierten Patienten (pharmazeutisches Unternehmen, EPAR, GBA-Recherche) zusammengefasst - ohne Behandlung nur 1 von 14 Patienten und mit Cholsäure-Behandlung 51 von 52 Patienten überlebten.</p> <p>Die Nutzenbewertung negiert auf S. 50ff., dass ein "dramatischer Effekt" nachgewiesen sei. Als Begründung werden jedoch nicht die Kriterien für große Effekte geprüft, sondern es wird vielmehr darauf verwiesen, dass die Datenbasis hinsichtlich Vollständigkeit und Qualität nicht valide genug sei, was für sehr seltene Erkrankungen (hier schätzungsweise 20 Patienten in Deutschland) charakteristisch ist. Es werden fünf Patienten erwähnt (S. 51), die ohne Therapie längere Zeit überlebten (allerdings Krankheitssymptome hatten), woraus abgeleitet wird, dass der "natürliche Verlauf bzw. die natürliche Variation dieser Erkrankung letztendlich als nicht sicher bekannt angesehen werden kann" (S. 51) und dass "von der Möglichkeit der Berechnung eines Effektschätzers zur Operationalisierung und Beurteilung eines dramatischen Effektes ... abgesehen" werden müsse (S. 52).</p>	<p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Cholsäure auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt. Entscheidungsrelevant ist in der vorliegenden Fallkonstellation und Indikation die limitierte Evidenzgrundlage, so dass eine valide und aussagekräftige Einschätzung der Ergebnisse zur Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist. Damit ist eine quantitative vergleichende Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p> <p>Mortalität</p> <p>Die limitierte wissenschaftliche Datengrundlage lässt zum derzeitigen Zeitpunkt eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Cholsäure unter dem Gesichtspunkt der Mortalität nicht zu.</p> <p>Morbidität</p> <p>Valide Angaben für Morbiditäts-Endpunkte wie Leberzirrhose, Gedeihstörungen und Symptome wie Pruritus, Rachitis, Gerinnungsstörungen sind aufgrund der unvollständigen Erfassung nicht möglich.</p> <p>Zusammengenommen kann hinsichtlich der Morbidität aufgrund der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Frank Lammert, Homburg

Allgemeine Anmerkungen	Ergebnis nach Prüfung
<p>Dieser Argumentation und elaborierten Formulierung kann nicht gefolgt werden. Sie verkennt den Charakter genetischer/angeborener Krankheiten, bei denen auch bei monogenen Gendefekten - bedingt durch weitere Genvarianten, komplexe Genotyp-Phänotyp-Korrelationen und Umweltfaktoren - nicht alle Patienten klinisch manifest schwer erkranken. Als Beispiel soll die im Vergleich zu Gallensäuresynthesestörungen häufigere hereditäre Hämochromatose durch die Mutation p.C282Y im <i>HFE</i>-Gen herangezogen werden, bei der die Aderlasstherapie einen großen Effekt auf die Mortalität der Patienten mit Krankheitsmanifestation zeigt; werden zur Beurteilung dieser Therapie alle Individuen mit <i>HFE</i>-Gendefekt, aber fehlender oder minimaler Symptomatik, herangezogen, wird der Therapieeffekt unterschätzt.</p> <p>Aus Sicht der Fachgesellschaft sind die Kriterien der Relationsstärke, der Plausibilität, der Konsistenz, des zeitlichen Zusammenhangs und der Genauigkeit [64] erfüllt, um den Effekt als robust und dramatisch zu klassifizieren. Inwiefern das geforderte Signifikanzniveau von 1% [63], das formal hier ebenfalls erfüllt wäre, bei sehr seltenen Krankheiten und kleinen Grundgesamtheiten angewendet werden kann, kann offen bleiben. Der Nutzen der Gallensäuretheapie wird vielmehr durch die Beobachtung der Umkehr des ansonsten vorhersehbaren Verlaufs bei einer dokumentierten Serie von manifest erkrankten Patienten mit Gallensäuresynthesestörungen als belegt angesehen.</p>	<p>Lebensqualität</p> <p>Es liegen keine Daten zur Lebensqualität vor, daher kann hinsichtlich der Lebensqualität keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.</p> <p>Nebenwirkungen</p> <p>Valide Angaben sind aufgrund der unvollständigen Erfassung nicht möglich. Zusammengenommen kann hinsichtlich der Nebenwirkungen aufgrund der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse kommt der G-BA zu folgender Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens: ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage eine quantifizierbare Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für patientenrelevante Endpunkte zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.</p>
<p>Die vom pharmazeutischen Unternehmen angeführten Therapiekosten erscheinen hoch. Die Herstellung von Cholsäure verursacht näherungsweise Kosten, die mit der Herstellung der anderen Gallensäuren Chenodeoxycholsäure (CDCA) und Ursodeoxycholsäure (UDCA) vergleichbar sind. CDCA und UDCA sind zugelassen, die Anwendungsge-</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Frank Lammert, Homburg

Allgemeine Anmerkungen	Ergebnis nach Prüfung
<p>biete umfassen aber nicht die Therapie von Störungen der Gallensäurensynthese. Daher mögen die Jahrestherapiekosten formal plausibel sein, technisch und fachlich nachvollziehbar sind sie nicht. Hierbei ist auch beachtenswert, dass 25 der 52 mit Gallensäuren behandelten Patienten mit Gallensäurensynthesestörungen CDCA und/oder UDCA erhielten (siehe S. 47) und dieses Vorgehen bei Patienten mit Gallensäuresynthesestörungen eine aus ärztlicher Sicht ausreichende und zweckmäßige (off-label)-Therapie darstellen kann, die weitaus wirtschaftlicher wäre.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Frank Lammert, Homburg

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
S. 9, Zeile 15, S. 18, Zeile 19 u.a.	Der Begriffe "Gallensäuregehalte" in der Nutzenbewertung ist durchgängig durch "Gallensäurenkonzentrationen" zu ersetzen, da es sich um Konzentrationsangaben ($\mu\text{mol/l}$) und nicht Gesamtgehalte handelt.	Argument hat keine Auswirkung auf die konkrete Nutzenbewertung
S. 9, Zeile 31 und S. 10, Zeile 20	<p>Empirisch werden bei Patienten mit Gallensäuresynthesestörungen nicht nur Cholsäure, sondern auch die Medikamente Chenodeoxycholsäure (CDCA) und Ursodeoxycholsäure (UDCA) mit teilweise gutem klinischen Erfolg eingesetzt, obgleich randomisierte Studien (CDCA versus Cholsäure) aufgrund der geringen Inzidenz fehlen. In der Nutzenbewertung wird auf S. 47 auch ausgeführt, dass 24 der 52 mit Gallensäuren behandelten Patienten CDCA und/oder UDCA erhielten, 28 der Patienten erhielten Cholsäure.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderungen:</u></p> <p>S. 9, Zeile 31: "Ursodeoxycholsäure wird vielfach ebenfalls in der Behandlung eingesetzt, ist jedoch <i>wahrscheinlich weniger effektiv</i>, da experimentelle Untersuchungen zeigen, dass Ursodeoxycholsäure nur ein sehr schwacher Agonist des Gallensäurenrezeptors (FXR) ist, über den die negative Rückkopplung auf die Produktion der Gallensäuren in der Leber erfolgt [Poupon et al. 2012].</p> <p>S. 10, Zeile 20: "Aus diesem Grund ist Ursodeoxycholsäure als alleinige Basistherapie bei dieser Störung <i>wahrscheinlich weniger effektiv</i> als Cholsäure oder eine Kombinationstherapie."</p>	<p>In der Literatur wird die Behandlung von angeborenen Störungen der primären Gallensäuresynthese mit den primären Gallensäuren Cholsäure, Chenodeoxycholsäure (CDCA) und Ursodeoxycholsäure (UDCA), entweder als Monotherapie oder in Kombination beschrieben. 28 Patienten wurden ausschließlich mit Cholsäure behandelt. 24 Patienten wurden mit anderen primären Gallensäuren (CDCA, UDCA) behandelt, teilweise als Kombination, darunter auch mit Cholsäure.</p> <p>Es liegen keine Daten aus systematisch geführten Krankheits- und Behandlungsregistern vor. Die Zulassung fordert die Erstellung einer Patientenüberwachungsdatenbank, um weitere Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Cholsäure zu erheben.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Frank Lammert, Homburg

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
	<p><u>Literatur:</u> Poupon R. Ursodeoxycholic acid and bile-acid mimetics as therapeutic agents for cholestatic liver diseases: an overview of their mechanisms of action. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2012 Sep;36 Suppl 1:S3-12. doi: 10.1016/S2210-7401(12)70015-3.</p>	
S. 24, Zeile	<p>Der chronische Juckreiz ist nicht als "eher unspezifisches Zeichen anzusehen", stellt er doch vielfach für die Betroffenen ein äußerst quälendes Symptom dar, dass die Lebensqualität erheblich einschränken kann. Die Aussage könnte so verstanden werden, dass sie eine mangelnde Sensibilität für die Patienten ausdrückt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Streichung des Satzes "Für die beiden Störungen ist er jedoch eher als unspezifisches Zeichen anzusehen."</p>	<p>Valide Angaben für Morbiditäts-Endpunkte wie Leberzirrhose, Gedeihstörungen und Symptome wie Pruritus, Rachitis, Gerinnungsstörungen sind aufgrund der unvollständigen Erfassung nicht möglich.</p>
S. 54, Zeile 15	<p>In der Nutzerwertung wird als Inhalt der Patientenschulung das "Risiko von Gallensteinen" genannt. In der Literatur wird aber nur ein Fall erwähnt, bei dem unter/trotz Gallensäuretherapie Gallensteine auftraten [23]; diese wurden nicht im Zusammenhang mit der Therapie, sondern der Grunderkrankung diskutiert (S. 53).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Streichung des Zusatzes "und Risiko von Gallensteinen".</p>	<p>Argument hat keine Auswirkung auf die konkrete Nutzenbewertung</p> <p>Valide Angaben zu Nebenwirkungen sind aufgrund der unvollständigen Erfassung nicht möglich.</p> <p>In der Fachinformation werden Gallensteine als mögliche Nebenwirkung genannt-</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Frank Lammert, Homburg

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
S. 57, Tabelle 10	<p>Die aufgelisteten Symptome "Juckreiz, Durchfälle, Appetitverlust, Gerinnungsstörungen, Rachitis" werden nicht nur vereinzelt anekdotisch beschrieben, sondern stellen die charakteristischen Symptome der Erkrankungen dar, auch wenn sie nicht in kontrollierten Studien untersucht worden sind.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> "nicht vergleichende Fallberichte und Fallserien" statt "vereinzelt anekdotische Beschreibungen".</p>	<p>Es liegen keine Daten aus systematisch geführten Krankheits- und Behandlungsregistern vor. Die Zulassung fordert die Erstellung einer Patientenüberwachungsdatenbank, um weitere Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Cholsäure zu erheben.</p> <p>Valide Angaben für Morbiditäts-Endpunkte wie Leberzirrhose, Gedeihstörungen und Symptome wie Pruritus, Rachitis, Gerinnungsstörungen sind aufgrund der unvollständigen Erfassung nicht möglich.</p>

5.4 Stellungnahme der Lucane Pharma SA

Datum	03. September 2014
Stellungnahme zu	Cholsäure (Orphacol®)
Stellungnahme von	Lucane Pharma SA

Lucane Pharma SA als betroffenes Unternehmen i.S.d. § 19 Abs. 1 des 5. Kapitels VerfO

Lucane Pharma SA ist autorisiert, den Zulassungsinhaber von Cholsäure FGK, die Firma FGK Representative Service GmbH, in Deutschland zu vertreten [1].

Lucane Pharma SA ist ein betroffenes Unternehmen bei der Nutzenbewertung von Cholsäure (Orphacol®) (Verfahrensnummer D-105) i.S.d. § 19 Abs. 1 des 5. Kapitels VerfO.

Cholsäure FGK wird angewendet zur Behandlung von angeborenen Störungen der Synthese primärer Gallensäuren infolge von Sterol-27-Hydroxylase-Mangel (manifestiert sich als zerebrotendinöse Xanthomatose, CTX), 2- oder α -Methylacyl-CoA-Racemase-(AMACR-)Mangel oder Cholesterol-7 α -Hydroxylase-(CYP7A1-)Mangel bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 Monat bis 18 Jahren und bei Erwachsenen. Es verfügt damit über denselben aktiven Wirkstoff wie Orphacol [2].

Orphacol ist angezeigt zur Behandlung von angeborenen Störungen der primären Gallensäuresynthese aufgrund eines 3 β -Hydroxy- Δ 5-C27-steroid-Oxidoreductase-Mangels oder eines Δ 4-3-Oxosteroid-5 β -Reductase-Mangels bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 Monat bis 18 Jahren und bei Erwachsenen [3].

Cholsäure FGK verfügt, genauso wie Orphacol, über eine Anerkennung als Orphan drug. Bei der Überprüfung der Orphan Drug Designation von Cholsäure FGK nach Zulassungserteilung stellte die COMP der EMA fest:

“The COMP noted that another medicine containing cholic acid (Orphacol) is authorised for the treatment of inborn errors of primary bile acid synthesis; however Orphacol is authorised in patients lacking different liver enzymes than those in whom Cholic acid FGK is to be used.” [4]

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lucane Pharma SA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Cholsäure ist ein in der medizinischen Wissenschaft bekannter Wirkstoff.</p> <p>Daher erfolgt die Zulassung von Orphacol über Artikel 10(a) der Richtlinie 2001/83/EG[5] („well established use application“):</p> <p>“Abweichend von Artikel 8 Absatz 3 Buchstabe i) und unbeschadet des Rechts über den Schutz des gewerblichen und kommerziellen Eigentums ist der Antragsteller nicht verpflichtet, die Ergebnisse der vorklinischen oder klinischen Versuche vorzulegen, wenn er nachweisen kann, dass die Wirkstoffe des Arzneimittels für mindestens zehn Jahre in der Gemeinschaft allgemein medizinisch verwendet wurden und eine anerkannte Wirksamkeit sowie einen annehmbaren Grad an Sicherheit gemäß den Bedingungen des Anhangs I aufweisen. In diesem Fall werden die Ergebnisse dieser Versuche durch einschlägige wissenschaftliche Dokumentation ersetzt.”[6]</p> <p>Ein Antrag auf Anerkennung als „new active substance status“ wird bei der Zulassung nicht gestellt. [5]</p> <p>Auch in der AMIS-Datenbank findet sich kein Hinweis auf eine Klassifikation als „new active substance“. [7]</p> <p>Vielmehr führt die EMA in ihrem EPAR zu Orphacol wie folgt aus [5]:</p> <ul style="list-style-type: none">- “This medicine has been used for these indications for over 10 years. In this application, the Applicant refers more than	<p>Cholsäure zur Behandlung von angeborenen Störungen der primären Gallensäuresynthese ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.</p> <p>Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.</p>

Stellungnehmer: Lucane Pharma SA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>30 publications dating back to 1987. The CHMP confirms that the requirement of an expiry of not less than one decade from the first systematic use of cholic acid in this condition in the EU is fulfilled. (...) Therefore, cholic acid has extensively been used for the claimed therapeutic use in this condition.” (S. 11)</p> <ul style="list-style-type: none">- “It should be noted that cholic acid an endogenous substance and is used in foods as a food additive (E 1000) in low concentrations. Historically medicinal products containing cholic acid have been used for other indications, such as laxatives and cholaretics since the at least the early part of the 20th century.” (S. 11)- “The conclusion on systematic use takes into consideration the relevant proportion of patients covered by the presented data compared to the overall population affected by this condition, the consistency amongst the case reports, the representativeness of the patients for the overall patient population, as well as the duration over which such use has occurred. Therefore, despite the numbers are limited, it is the view of the CHMP that they are a reflection of the overall population, in which the applied product has systematically been used; hence the use of cholic acid can therefore be considered as well-established in the claimed indications.” (S. 12)- “The active substance, cholic acid, is a well-known and well-characterized ingredient.” (S. 17)	

Stellungnehmer: Lucane Pharma SA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">- "The effects of cholic acid on the metabolism and secretion of bile acids are well known." (S. 18)- "The absorption of cholic acid is well recognised and established." (S. 19) <p>Vor diesem Hintergrund ist nicht erkennbar, wieso für Orphacol die Voraussetzungen aus §3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung erfüllt sein sollen:</p> <ul style="list-style-type: none">- Nr. 1 (Wirkstoff erst ab dem 01.01.2011 erstmals in Verkehr gebracht) ist nicht erfüllt, da die EMA explizit darauf hinweist, dass dieser Wirkstoff in den genannten Indikationen seit über 10 Jahren eingesetzt wird.- Nr. 2 (neue Indikation eines Wirkstoffs, der nach dem 01.01.2011 erstmals in Verkehr gebracht wurde) ist nicht erfüllt, da die EMA explizit darauf hinweist, dass dieser Wirkstoff in den genannten Indikationen seit über 10 Jahren eingesetzt wird.- Nr. 3 (auf Antrag des Herstellers) ist nicht erfüllt, da von einem solchen Antrag nichts berichtet wird.- Nr. 4 (auf Veranlassung durch den G-BA aufgrund neuer Erkenntnisse) ist nicht erfüllt, da ein Beschluss des G-BA nicht besteht.- Nr. 5 (nach Ablauf einer Befristung) ist nicht erfüllt, da kein	

Stellungnehmer: Lucane Pharma SA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Beschluss mit einer Befristung vorliegt. -	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. FGK_Representative_Service_GmbH. Authorization of Lucane Pharma A to represent FGK Representative Service GmbH to the regulators, price and reimbursement authorities in the territory of the European Union. München2014.
2. EMA. Cholsäure FGK - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. London2014.
3. EMA. Orphacol - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. In: EMA, editor. London2013.
4. EMA. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation Cholic acid FGK (cholic acid) for the treatment of inborn errors in primary bile acid synthesis responsive to treatment with cholic acid. In: EMA, editor. London2014.
5. EMA. Orphacol (cholic acid) - Assessment Report 2011.
6. Europäisches_Parlament. RICHTLINIE 2001/83/EG DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (zuletzt geändert am 27.10.2012). 2012.
7. BfArM. Orphacol 50 mg Hartkapseln - OP120; Hartkapsel; Laboratoires CTRS. 2014.

5.5 Stellungnahme Professor Jacquemin

Datum	04.09.2014
Stellungnahme zu	Cholsäure/Orphacol
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. Emmanuel Jacquemin</i> <i>Chef de service : Hépatogastro-entérologie pédiatrique</i> <i>Hépatologie et transplantation hépatique pédiatriques</i> <i>Hôpital Bicêtre, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris</i> <i>(AP-HP) et Hôpitaux Universitaires Paris-Sud</i> <i>Frankreich</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Emmanuel Jacquemin, Chef de service : Hépatogastro-entérologie pédiatrique, Hépatologie et transplantation hépatique pédiatriques, Hôpital Bicêtre, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP) et Hôpitaux Universitaires Paris-Sud, Frankreich

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sehr geehrte Damen und Herren,</p> <p>Mit diesem Brief nehme ich Bezug auf die Kommentare des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Bewertung des medizinischen Nutzens des Medikamentes Orphacol, das den Wirkstoff Cholsäure enthält.</p> <p>Als Kliniker und Oberarzt möchte ich einige Klarstellungen zu den betreffenden Krankheiten und deren Behandlung beitragen. In der Abteilung für Pädiatrische Hepatologie und Lebertransplantation, die ich leite, und die ein nationales Referenzzentrum für pädiatrische Lebererkrankungen ist, betreuen wir seit über 20 Jahren die größte europäische Patientengruppe, die von einem 3β-Hydroxy-Δ^5-C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Mangel (3β-HSD-Mangel) oder einem Δ^4-3-Oxosteroid-5β-Reduktase-Mangel (Δ^4-3-OxoR-Mangel) betroffen ist. Diese Patientengruppe ist übrigens in zahlreichen Publikationen dokumentiert worden, darunter jene von Gonzales von 2009, welche Daten sowohl zu den Ergebnissen einer klinischen Studie, die in unserer Abteilung durchgeführt wurde, als auch die Behandlungsergebnisse unserer Patientengruppe über einen sehr langen Zeitraum, darlegt.</p> <p>In beiden Krankheiten liegt eine normalerweise vollständige oder nahezu vollständige Abwesenheit der Synthese der primären Gallensäuren vor, und eine Anreicherung von sehr hepatotoxischen</p>	<p>Zur Behandlung von angeborenen Störungen der primären Gallensäuresynthese aufgrund eines 3β-Hydroxy-Δ^5-C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Mangels oder eines Δ^4-3-Oxosteroid-5β-Reduktase-Mangels mit Cholsäure bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 Monat bis 18 Jahren und bei Erwachsenen, liegt ein Zusatznutzen vor; dieser ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.</p> <p>Entscheidungsrelevant ist in der vorliegenden Fallkonstellation und Indikation die limitierte Evidenzgrundlage, so dass eine valide und aussagekräftige Einschätzung der Ergebnisse zur Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist. Damit ist eine quantitative vergleichende Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Emmanuel Jacquemin, Chef de service : Hépatogastro-entérologie pédiatrique, Hépatologie et transplantation hépatique pédiatriques, Hôpital Bicêtre, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP) et Hôpitaux Universitaires Paris-Sud, Frankreich

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zwischenprodukten vor dem enzymatischen Defekt. Durch die Abwesenheit von primären Gallensäuren fehlt die normalerweise aktive negative Rückkopplung auf die Neusynthese von Gallensäuren, daher läuft Synthese der hepatotoxischen Metaboliten unkontrollierte weiter. Deren toxische Effekte sind größtenteils auf ihre cholestatischen Eigenschaften und Ihre Anreicherung in der Leberzelle zurückzuführen. Die Erbllichkeit dieser Krankheiten ist leicht feststellbar, wenn mehrere Geschwister betroffen sind und/oder die Eltern blutsverwandt sind, was einen autosomal rezessiven Erbgang nahelegt, der durch Genanalyse einfach zu bestätigen ist.</p> <p>Unbehandelt entwickelt sich die Cholestase zu einer progressiven Leberinsuffizienz, die irreversibel und in der Regel in den ersten Lebensjahren tödlich verläuft. Es ist in wichtig zu erwähnen, dass mehrere ältere Geschwister der Familien, die wir betreuen oder die in der Literatur beschrieben sind, mit Symptomen verstorben sind, die diese Krankheiten sehr nahelegen, auch wenn sie (damals) nicht diagnostiziert und folglich nicht entsprechend behandelt werden konnten. In unserer Patientengruppe hatten drei Familien mit Kindern mit einem 3β-HSD-Mangel bereits in Kind im Alter von weniger als 6 Jahren durch eine nicht diagnostizierte, chronische cholestatische Lebererkrankung verloren. Ähnliche Fälle sind in der Literatur für Familien mit Fällen von 3β-HSD-Mangel oder Δ^4-3-OxoR-Mangel beschrieben.</p> <p>Ich habe die Kommentare des G-BA zu einem möglichen Überleben ohne Behandlung zur Kenntnis genommen.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Emmanuel Jacquemin, Chef de service : Hépatogastro-entérologie pédiatrique, Hépatologie et transplantation hépatique pédiatriques, Hôpital Bicêtre, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP) et Hôpitaux Universitaires Paris-Sud, Frankreich

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3β-HSD- und Δ^4-3-OxoR-Mangel sind genetische Krankheiten, und wie für solche Krankheiten zu erwarten, sind keine Spontanheilungen dokumentiert. Sie können davon ausgehen, dass früher oder später im Leben der Verlauf ohne Behandlung ungünstig ist. In unserer Patientengruppe (gegenwärtig mehr als 20 Patienten) war der Verlauf unter Cholsäurebehandlung immer günstig, kein Patient erhielt eine Lebertransplantation und die Zirrhose ist verschwunden. Weiterhin haben drei behandelte Frauen 7 gesunde Kinder geboren.</p> <p>Sie zitieren die Publikation von Molho-Pessach et al. (2012). Die in dieser Publikation vorgelegten Informationen zum Zustand eines Patienten mit 3β-HSD-Mangel sind extrem beschränkt und weder die wenigen Laborparameter noch ein indirekt berichteter Gesundheitszustand sind ausreichend, um auf eine mögliche „Heilung“ der Krankheit zu schließen. Insbesondere die Abwesenheit einer leberhistologischen Untersuchung verhindert jegliche Schlussfolgerung zum wirklichen Gesundheitszustand des Patienten. Es ist auf den in dieser Publikation berichteten Todesfall infolge einer Zirrhose im Alter von 19 Jahren in derselben Familie zu verweisen. In sehr seltenen Fällen kann der Verlauf der Krankheit verzögert sein, jedoch erscheint leider letztendlich immer eine Leberinsuffizienz, die eine Therapie notwendig macht, um eine Lebertransplantation oder den Tod zu verhindern. In dem Fall, der in der erwähnten Publikation beschrieben wird, hätte eine Leberbiopsie höchstwahrscheinlich bedeutende Leberhistologische Anomalien gezeigt (beispielsweise eine schwach aktive</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Emmanuel Jacquemin, Chef de service : Hépatogastro-entérologie pédiatrique, Hépatologie et transplantation hépatique pédiatriques, Hôpital Bicêtre, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP) et Hôpitaux Universitaires Paris-Sud, Frankreich

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>atrophische Zirrhose, welche die zeitweise Abwesenheit von Symptomen erklären könnte).</p> <p>Vom therapeutischen Standpunkt her ist Cholsäure die einzige zugelassene medikamentöse Option zur Behandlung von angeborenen 3β-HSD- oder Δ^4-3-OxoR-Mangel.</p> <p>Dieser medikamentöse Behandlungsansatz verhindert darum eine Lebertransplantation bei diesen jungen Patienten, mit den bekannten Folgen der Immunsuppression (Nierenschädigung, Krebs, usw.), und der Notwendigkeit einer Folgetransplantation der Leber während ihres Lebens, oder gar einer Nierentransplantation nach der Lebertransplantation.</p> <p>Ich hoffe mit diesen zusätzlichen Informationen zur Klarstellung ihrer Befragungen beigetragen zu haben.</p> <p>Mit freundlichen Grüßen, Prof. Emmanuel Jacquemin</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.6 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Datum	29.08.2014
Stellungnahme zu	Cholsäure (Orphacol®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Ch.-Markos Dintsios / Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte am 15.08.2014 die von ihm selbst durchgeführte Nutzenbewertung für das Orphan-Arzneimittel Cholsäure (Orphacol®) von Laboratoires CTRS. Cholsäure ist angezeigt zur Behandlung von angeborenen Störungen der primären Gallensäuresynthese aufgrund eines 3β-Hydroxy-Δ5-C27-steroid-Oxidoreduktase-Mangels oder eines Δ4-3-Oxosteroid-5β-Reduktase-Mangels bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 Monat bis 18 Jahren und bei Erwachsenen. Cholsäure hat den Status eines Arzneimittels für seltene Leiden.</p> <p>Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt. Grundlage der Bewertung sind die Zulassungsstudien. Die Nutzenbewertung von Cholsäure basiert nicht auf einer eigenen klinischen Studie des pU, sondern auf Daten aus der wissenschaftlichen Literatur. Trotz eines angemerkten hohen Verzerrungspotentials und der angeblichen Unsicherheit der dem Dossier zugrunde liegenden Daten und Analysen, sieht der G-BA konsistent positive und deutliche Effekte hinsichtlich der Mortalität. Zum Ausmaß des Zusatznutzens hat der G-BA in der vorliegenden Nutzenbewertung auch diesmal, wie schon bei anderen Orphan Arzneimitteln, seine Aussage vorenthalten und entscheidet darüber in seiner noch ausstehenden Beschlussfassung.</p>	<p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Cholsäure auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt. Entscheidungsrelevant ist in der vorliegenden Fallkonstellation und Indikation die limitierte Evidenzgrundlage, so dass eine valide und aussagekräftige Einschätzung der Ergebnisse zur Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist. Damit ist eine quantitative vergleichende Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bewertung durch den G-BA</p> <p>Cholsäure wird zur Behandlung von angeborenen Störungen der primären Gallensäuresynthese (Stoffwechselkrankheiten) angewendet. Diese Stoffwechselkrankheit tritt aufgrund eines 3β-Hydroxy-Δ5-C27-steroid-Oxidoreduktase-Mangels oder eines Δ4-3-Oxosteroid-5β-Reduktase-Mangels bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 Monat bis 18 Jahren und bei Erwachsenen auf.</p> <p>Für Cholsäure liegt eine Zulassung „unter außergewöhnlichen Umständen“ gemäß Artikel 14(8) der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 und Teil II.6 des Anhang I zur Richtlinie 2001/83/EG vor. Bei der dahinter liegenden Evidenz handelt es sich um zusammengefasste Daten aus publizierten Kohortenstudien, Fallberichten/Fallserien und narrativen Übersichtsarbeiten. Somit liegen für die Nutzenbewertung von Cholsäure weder Studienberichte noch -protokolle als Bewertungsgrundlage für den G-BA vor. Insgesamt sind im EPAR Daten für 43 Patienten vorhanden. Spezifisch zum Δ4-3-Oxosteroid-5β-Reduktase-Mangel sind elf Fallberichte im EPAR dargestellt.</p> <p>Der Hersteller liefert zu folgenden Zielgrößen Daten in seinem eingereichten Dossier:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kombinierter Endpunkt Tod oder Lebertransplantation. • Gallensäuregehalt im Serum [μmol/l] (Physiologischer Bereich: < 15) 	<p>Mortalität</p> <p>Die limitierte wissenschaftliche Datengrundlage lässt zum derzeitigen Zeitpunkt eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Cholsäure unter dem Gesichtspunkt der Mortalität nicht zu.</p> <p>Morbidität</p> <p>Valide Angaben für Morbiditäts-Endpunkte wie Leberzirrhose, Gedeihstörungen und Symptome wie Pruritus, Rachitis, Gerinnungsstörungen sind aufgrund der unvollständigen Erfassung nicht möglich.</p> <p>Zusammengenommen kann hinsichtlich der Morbidität aufgrund der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.</p> <p>Lebensqualität</p> <p>Es liegen keine Daten zur Lebensqualität vor, daher kann hinsichtlich der Lebensqualität keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.</p> <p>Nebenwirkungen</p> <p>Valide Angaben sind aufgrund der unvollständigen Erfassung nicht möglich. Zusammengenommen kann hinsichtlich der Nebenwirkungen aufgrund der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse kommt der G-BA zu folgender Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens: ein Zu-</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Pathologische Metabolite [$\mu\text{mol/l}$] (Physiologischer Bereich: 0) • ALT [U/l] (Physiologischer Bereich: < 40) • Bilirubin [$\mu\text{mol/l}$] (Physiologischer Bereich: 0 – 17) • GGT [U/l] (Physiologischer Bereich: < 30) <p>Zusätzlich werden die Angaben aus dem EPAR zu folgenden Endpunkten berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben unter Therapie (die Notwendigkeit einer Lebertransplantation wird als Therapieversagen betrachtet) – „Overall survival on therapy (need for a liver transplantation is considered treatment failure)“ • Leberfunktion erfasst durch Transaminasen und Bilirubin • histologische Leberbefunde • Gallensäuregehalte in Urin und Serum <p>Im EPAR wird auch auf die Vitamin Malabsorption und damit verbundene Gerinnungsstörungen (Vitamin K), fehlende tiefe Sehnenreflexe (Vitamin E) und Rachitis (Vitamin D) eingegangen.</p> <p>Laut G-BA erlauben die vom Hersteller vorgelegten Beschreibungen keine Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte, weswegen für die Nutzenbewertung zusätzlich die Unterlagen der europäischen Zulassungsbehörde herangezogen wurden und eigene Recherchen des G-BA der Einschätzung der Validität und Patientenrelevanz der Endpunkte dienen.</p>	<p>satznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage eine quantifizierbare Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für patientenrelevante Endpunkte zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei der Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz moniert der G-BA zur Definition und Erhebung des jeweiligen Endpunkts für die Endpunkte Mortalität, Lebertransplantation, histologischer Leberbefund die fehlenden Angaben des Herstellers und die damit einhergehende nicht mögliche Einschätzung zu ihrer Operationalisierung und Validierung. Bei den Laborparametern scheint dagegen die Definition und Erhebung ableitbar.</p> <p>Der Hersteller gibt folgende Ergebnisse für beschriebene Fälle mit einem simulierten Cox-Regressions-Modells an: Hazard Ratio = 0,118 (95 % Konfidenzintervall: 0,014 - 0,997). Ein Cox-Modell unter Einbeziehung des Alters liefert unplausible Ergebnisse und ist daher nicht aussagekräftig (HR = 0,002 (95 % Konfidenzintervall: 0,000 - 34,030)).</p> <p>Die betrachteten Erkrankungen verlaufen ohne Cholsäuretherapie letal. Die Progredienz der Erkrankungen ist vorhersagbar und es bestehen mit Ausnahme einer Lebertransplantation keine weiteren therapeutischen Optionen. Unter der Therapie durch Cholsäure ist nach Auffassung des Herstellers eine Umkehr des deterministischen Voranschreitens der Erkrankungen, bei einer gut dokumentierten Serie von Patienten, belegt. Unter Cholsäuretherapie besteht ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber nicht therapierten Erkrankten. Obwohl es nicht möglich ist, den Überlebensgewinn auf Grundlage der vorliegenden Evidenz zu quantifizieren, spricht der Hersteller in Anlehnung an das IQWiG-</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Methodenpapier 4.1. von einem dramatischen Effekt und beansprucht hierfür einen erheblichen Zusatznutzen.</p> <p>Zum Ausmaß des Zusatznutzens hat der G-BA in der vorliegenden Nutzenbewertung auch diesmal, wie schon bei anderen Orphan-Arzneimitteln, seine Aussage vorenthalten und entscheidet darüber in seiner noch ausstehenden Beschlussfassung.</p> <p>Nach Auffassung des vfa handelt es sich hier um eine Innovation mit absoluten Solistenstatus, die eine äußerst kleine Patientengruppe als Zielgruppe aufweist, weshalb auch die Durchführung kontrollierter klinischer Studien unmöglich war. Somit wurde Cholsäure als Arzneimittel »unter außergewöhnlichen Umständen« zugelassen, was hier auch den Regularien der EMA entspricht. In der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) vom 28.10.2010 sind unter § 5 Zusatznutzen (6) Ziffer 6 unter der Evidenzstufe IV auch Fallserien und andere nicht vergleichende Studien genannt, derer sich der pU in seinem eingereichten Dossier bedient. Eine formale Diskussion über das Verzerrungspotenzial auf dieser Evidenzebene entbehrt jeglicher Grundlage, da es sich hier auch um eine Zulassung unter offensichtlich außergewöhnlichen Bedingungen handelt.</p> <p>Die Punkte die vom G-BA hinsichtlich der Definition und Erhebung für die Endpunkte Mortalität, Lebertransplantation, histologischer Leberbefund aufgrund fehlender Angaben des Herstellers moniert werden und nach Auffassung des G-BA die damit einhergehende nicht mögliche Einschätzung zu ihrer Operationalisierung und Validierung nach sich ziehen, werden vom vfa nicht ge-</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>teilt. Da es sich bei der Cholsäure um die Substitution einer körpereigenen Substanz handelt, die aufgrund von angeborenen Störungen der primären Gallensäuresynthese nicht produziert wird, ist der Zusatznutzen von alleine evident. Ferner ist aus der Literatur eindeutig bekannt, dass der Krankheitsverlauf letal endet. Eine kontrollierte Studie scheint neben der geringen Patientenzahl wie auch aus selbsterklärenden Gründen der allseits bekannten Publikation „Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials“ (BMJ 2003;327:1459) als nicht erforderlich.</p> <p>Die Lebertransplantation als therapeutische Alternative ist eine massive chirurgische Intervention, so dass sie keine echte Alternative nach der Zulassung der Cholsäure mehr darstellen sollte. Einer notwendigen Operationalisierung und Validierung des Endpunktes Mortalität kann der vfa als Argumentation auch nicht folgen, da hier das Ereignis wiederum definitorisch selbstevident erscheint. Das gleiche gilt auch für den Endpunkt Lebertransplantation. Auch erscheinen die Laborparameter im Rahmen einer solchen metabolischen Erkrankung nach Ansicht des vfa per se als patientenrelevant, da sie Aussagen über den Funktionsstatus betroffener Organe (hier primär die Leber) ermöglichen und somit auch wiederum eigenständige Erfolgsparameter hinsichtlich des Aufhaltens der Progredienz der Erkrankung darstellen.</p> <p>Die Art der formalen Feststellung des G-BA zum Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wird vom vfa ebenfalls nicht geteilt. Der G-BA verweist lediglich wiederholt darauf, dass Daten</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zum Endpunkt nicht erhoben wurden oder „weder in Dossier noch EPAR berichtet“ werden. Unter den gegebenen Voraussetzungen einer Studiendurchführung sowie dem Alter der Patienten, die sich vorwiegend im Kleinstkind- oder Kleinkindalter befinden, erscheint eine differenziertere Feststellung zum Vorliegen oder Nichtvorliegen der Ergebnisse zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als erforderlich.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Cholsäure

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 22. September 2014
von 13.30 Uhr bis 14.15 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Laboratoires CTRS:**

Herr Dr. Ferry
Herr Dr. Vogel
Herr Prof. Dr. Schönermark
Herr Dr. Kulp

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)** und die **Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM):**

Herr Prof. Dr. Sauerbruch

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Lucane Pharma SA:**

Herr Kroll
Herr Dr. Schneider

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Frau Orben
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13.30 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen beim Gemeinsamen Bundesausschuss. Es geht um die frühe Nutzenbewertung eines Orphans zur Behandlung der primären Gallensäuresynthese. Der heutigen mündlichen Anhörung vorangegangen ist eine Nutzenbewertung der Fachberatung Medizin des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 15. August 2014. Wir haben es hier mit einem Wirkstoff zu tun, der zur Behandlung einer äußerst kleinen Patientengruppe eingesetzt wird. In der Zulassung sind nur Fallserien beschrieben. 21 Patienten liegen diesen Fallserien zugrunde. In der GKV haben wir es mit geschätzt circa 20 Patienten zu tun, die von diesem Produkt möglicherweise profitieren. Die Fachberatung Medizin sieht in ihrer Bewertung durchaus, dass unter der hier in Rede stehenden Therapie ein deutlich längeres Überleben möglich sein könnte, aber man sieht aufgrund der Fallserien das Fehlen einer direkten Kontrollgruppe, aus der dann valide und quantifizierbare Einschätzungen abgeleitet werden könnten. Die Fachgesellschaften sehen eine relativ hohe Wahrscheinlichkeit eines großen Therapieeffekts, teilweise wird sogar von einem dramatischen Effekt gesprochen, aber zugleich wird darauf hingewiesen, dass die in Deutschland als Arzneimittel verfügbaren, aber nicht zugelassenen Cholsäuren aus ärztlicher Sicht eine ausreichende und zweckmäßige Off-Label-Therapie darstellen könnten, die wesentlich kosteneffizienter wäre als das hier in Rede stehende Produkt. Ein weiterer Stellungnehmer kritisiert und weist darauf hin, dass die Cholsäure eigentlich kein neuer Wirkstoff sei, sondern gut bekannt, da sie seit über zehn Jahren in dieser Indikation off label eingesetzt würde, was auch die EMA entsprechend bestätigt habe. Damit wird im Prinzip die Dossierpflicht insgesamt infrage gestellt.

Das ist in dürren Worten die Ausgangslage für die jetzt hier stattfindende Anhörung, in der wir uns mit diesen Stellungnahmen vertieft befassen möchten. Ich muss der guten Ordnung halber darauf hinweisen – damit wir das im Protokoll haben –, dass neben dem pharmazeutischen Unternehmer die DGVS und die DGIM Stellungnahmen abgegeben haben, dann der pharmazeutische Hersteller Lucane sowie der vfa.

Ich begrüße zu dieser Anhörung Herrn Dr. Ferry, Herrn Dr. Vogel, Herrn Professor Dr. Schönermark und Herrn Dr. Kulp vom in Rede stehenden pharmazeutischen Unternehmer, der dieses Produkt in die Nutzenbewertung gebracht hat, von der DGVS und der DGIM Herrn Professor Dr. Sauerbruch, Herrn Kroll und Herrn Dr. Schneider von Lucane und dann die aus den vorherigen Anhörungen am heutigen Tage bekannten Frau Orben und Herrn Dr. Rasch vom vfa.

Ein kurzer Hinweis zur Sache. Wir führen wie üblich Wortprotokoll. Deshalb nennen Sie bitte jeweils, bevor sie sich äußern, Ihren Namen, Ihre Funktion, die entsendende Organisation, damit das entsprechend protokolliert werden kann.

Mein Vorschlag wäre, dass zunächst der pharmazeutische Unternehmer, der das Produkt in die Nutzenbewertung gebracht hat, kurz auf die Dossierbewertung und die im Stellungnahmeverfahren möglicherweise sich ergebenden Fragestellungen eingeht. Sie brauchen nicht das komplette Dossier noch einmal vorzulesen, das wäre sicherlich mit einem gewissen Ermüdungseffekt verbunden, obgleich es immer wieder neue Spannung zu erzeugen imstande ist, sondern die entscheidenden Punkte ansprechen, die adressiert worden sind: Reichen die Fallserien aus, wie sieht es mit der Neuheit des Wirkstoffs aus? Das sind, glaube ich, die

entscheidenden Fragen. Und: Was ist mit den Off-Label-Uses, die möglicherweise als Therapiealternative zur Verfügung stehen könnten? Daran würden sich dann Fragen anschließen. Wer möchte beginnen? – Herr Dr. Vogel, bitte schön.

Herr Dr. Vogel (Laboratoires CTRS): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich bin Regulatory Affairs Director bei Laboratoires CTRS. Sie haben freundlicherweise schon vorgestellt, aus wem unsere Delegation besteht. Ich möchte Ihnen nur kurz vorstellen, wer was macht. Dr. Ferry ist der CEO von Laboratoires CTRS. Er hat nur rudimentäre Deutschkenntnisse, sodass ich Fragen und Antworten gegebenenfalls übersetzen werde. Herr Dr. Kulp hat uns maßgeblich bei der Dossiererstellung unterstützt und ist zuständig für gesundheitsökonomische und methodische Aspekte und Fragen. Schließlich Herr Professor Schönermark, der uns bei der Markteinführung von Orphacol in Deutschland begleitet.

Wir danken Ihnen für die Einladung zur heutigen Anhörung, in der wir unsere Position zu unserem Produkt Orphacol und die Beurteilung des Nutzendossiers durch G-BA und IQWiG diskutieren wollen.

Da Laboratoires CTRS zum ersten Mal hier beim G-BA vorstellig wird, ein Satz zu uns: Laboratoires CTRS ist ein kleines französisches Pharmaunternehmen, das 2002 gegründet wurde und seinen Sitz in Paris hat. Wir haben uns auf die Entwicklung und Registrierung von Medikamenten für seltene Erkrankungen spezialisiert. Orphacol ist das erste Produkt, das wir auf dem deutschen Markt eingeführt haben.

Zu Beginn möchte ich kurz das Produkt und das Krankheitsbild darstellen, bevor ich auf die Überlegungen zu Orphacol im Rahmen der Nutzenbewertung eingehe.

Orphacol, bestehend aus dem Wirkstoff Cholsäure, ist angezeigt zur Behandlung von angeborenen Störungen der primären Gallensäuresynthese aufgrund eines 3β -Hydroxy- Δ_5 -C₂₇-steroid-Oxidoreduktase-Mangels oder eines Δ_4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Mangels bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen im Alter von einem Monat bis achtzehn Jahren und bei Erwachsenen. Da die Namen der beiden Krankheiten sehr kompliziert sind, werde ich im Folgenden von 3β - oder Δ_4 -Mangel reden. Bei beiden Gallensäuresynthesedefekten handelt es sich um extrem seltene, autosomal rezessiv vererbte Erkrankungen, die ohne Behandlung zu dramatischen und in der Regel letal verlaufenden Leberschädigungen führen. Orphacol deckt einen erheblichen medizinischen Bedarf ab, weil bis dato keine medikamentösen Therapien im Anwendungsgebiet zugelassen sind. Die einzige Chance für die betroffenen Patienten war bislang eine Lebertransplantation mit all ihren Widrigkeiten und Risiken.

Die beiden Gallensäuresynthesedefekte bedingen, dass primäre Gallensäuren durch die Leber nicht oder nicht in ausreichender Menge produziert werden. Parallel werden abnormale, hepatotoxische Gallensäuren gebildet. Durch die Störung der Endprodukthemmung der Cholesterol-7 α -Hydroxylase und Sterol-12 α -Hydroxylase wird die Bildung dieser toxischen Gallensäuren nicht inhibiert, sodass sie in der Folge akkumulieren und zu den bereits erwähnten schwerwiegenden Leberschädigungen führen.

Durch die Substitution mit Cholsäure wird die Expression der Cholesterol-7 α -Hydroxylase und der Sterol-12 α -Hydroxylase durch Endprodukthemmung herabreguliert und die Bildung der abnormalen Gallensäuren verhindert. Darüber hinaus kommt es zu einer Normalisierung des pathophysiologisch gestörten Gallenflusses. Bei frühzeitiger Diagnose und Einleitung der

Therapie mit Orphacol können die Patienten ein normales Leben führen, die Notwendigkeit einer Lebertransplantation ist nicht mehr gegeben. Sie sind quasi geheilt.

Wie bereits in unserer schriftlichen Stellungnahme dargestellt, stimmen wir dem G-BA in den meisten Punkten seiner Bewertung zu. Wir können auch die Argumente des IQWiG zu den Patientenzahlen und Therapiekosten nachvollziehen. Wir möchten die Gelegenheit gerne nutzen und insbesondere auf drei Aspekte eingehen, die aus unserer Sicht den größten Diskussionsbedarf darstellen: Erstens der dramatische Effekt der Therapie, zweitens der Ausschluss nichteuropäischer Patienten aus dem Dossier und drittens die Größe der Zielpopulation in der GKV.

Zuerst möchte ich darauf eingehen, warum wir davon überzeugt sind, einen erheblichen Zusatznutzen für Orphacol beanspruchen zu können. Der G-BA spricht in seiner Dossierbewertung selbst von einem „großen Effekt unter Therapie mit Cholsäure“; wir sind der Auffassung, dass sogar ein dramatischer Effekt unter Cholsäure vorliegt. Der dramatische Effekt ist definiert im IQWiG-Methodenpapier:

Ist der Verlauf einer Erkrankung sicher oder nahezu sicher vorhersagbar und bestehen keine Behandlungsoptionen zur Beeinflussung dieses Verlaufs, so kann der Nutzen einer medizinischen Intervention auch durch die Beobachtung einer Umkehr des (quasi-)deterministischen Verlaufs bei einer gut dokumentierten Serie von Patientinnen und Patienten belegt werden.

Für den dramatischen Effekt werden also drei Kriterien zugrunde gelegt, denen die wesentlichen Charakteristika von Orphacol entsprechen:

Erstens. Der Verlauf der Erkrankungen weist zweifelsohne eine Heterogenität auf, die im vorliegenden Fall jedoch darauf zurückzuführen ist, dass die Erkrankungen aufgrund der geringen Inzidenz und Prävalenz noch nicht detailliert untersucht werden konnten. Um die außerordentliche Seltenheit dieser Erkrankungen zu unterstreichen: Seit 1987 wurden weltweit lediglich 68 Fälle in den beiden Indikationsgebieten bekannt und in der Literatur beschrieben. Es liegt allerdings eine ausreichende Dokumentation an Fällen vor, die beschreibt, dass die Erkrankung ohne Therapie zu schwerwiegenden Leberschädigungen führt, die ohne Transplantation den Tod der Patientin oder des Patienten zur Folge haben. Dies unterstreichen auch die Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen. Da es sich, wie bereits eingangs erwähnt, um genetisch bedingte Erkrankungen handelt, können Spontanheilungen nach dem heutigen medizinischen Wissensstand nahezu ausgeschlossen werden.

Zweite Bedingung: Außer Cholsäure stehen keine anderen zugelassenen medikamentösen Behandlungsoptionen im Anwendungsgebiet zur Verfügung.

Drittens. In Anbetracht der Seltenheit der Erkrankung – wir sprechen von einer geschätzten Prävalenz von circa 10 bis 27 Patienten in Deutschland – liegt eine gut dokumentierte Serie von Patientinnen und Patienten vor. Hier ist zu ergänzen, dass die im Dossier berücksichtigten Patienten hauptsächlich im Institute of Child Health des University College London sowie im Hôpital Bicêtre in Paris behandelt wurden. Bei beiden Institutionen handelt es sich um auf die Erkrankung spezialisierte Zentren, sodass hier von sehr konsistenten und qualitativ hochwertigen Daten ausgegangen werden kann.

All diese Charakteristika sprechen aus unserer Sicht dafür, dass die Therapie mit Cholsäure einen dramatischen Effekt für die Patienten bedeutet, der es durchaus rechtfertigt, einen erheblichen Zusatznutzen für unser Produkt zu beanspruchen.

Kommen wir zum zweiten Punkt, nämlich dem Ausschluss nichteuropäischer Patienten aus dem Dossier. Wie der G-BA in seiner Bewertung richtig feststellt, gibt es Abweichungen zwischen den dargestellten Fällen im EPAR und im Dossier. Die Abweichungen wurden im Dossier nicht in der Tiefe erläutert, allerdings haben wir die Ausschlussgründe in unserer schriftlichen Stellungnahme ausführlich dargelegt. Wir möchten noch einmal unterstreichen, dass es sich im Dossier um eine bewusst getroffene Auswahl an Patienten seitens Laboratoires CTRS handelt, um konsistente und möglichst hochwertige Daten in beiden Teilindikationen vorlegen zu können. Wie Sie wissen, liegen ausschließlich dokumentierte Fallserien vor. In der Teilindikation β -Mangel ergab eine Sichtung der Einzelfälle, dass die Daten ein hohes Maß an Heterogenität in Bezug auf Art und Umfang aufwiesen. Der Einschluss von Patientenfällen mit fehlenden oder selektiv berichteten Daten hätte zu einer zusätzlichen Verzerrung bei der Gesamtbewertung führen können. Zudem konnten bei den nichteuropäischen Fällen Doppelzählungen nicht ausgeschlossen werden, da eine eindeutige Identifikation der Patienten in vielen Fällen nicht möglich war. Auf diesen Aspekt der Doppelzählung hat der G-BA in seiner Bewertung selbst hingewiesen. Wir haben uns daher dazu entschlossen, ausschließlich Patienten im Dossier zu berücksichtigen, die in europäischen, für die Zielindikation spezialisierten Zentren behandelt worden sind. In der Teilindikation Δ 4-Mangel wurden ebenfalls nur europäische Patienten betrachtet, um eine hinreichende Datenkonsistenz zu der Indikation β -Mangel herstellen zu können. Zusammenfassend lässt sich zu diesem Aspekt also festhalten, dass wir die Entscheidung, nichteuropäische Patienten aus dem Dossier auszuschließen – und damit von einer formal vollständigen Berichterstattung abzu- sehen –, aus rein methodischen Gründen getroffen haben.

Zum dritten und letzten Punkt: die Größe der Zielpopulation in der GKV, die wir mit 9 bis 24 beziffert haben. Das IQWiG bewertete die Angaben im Dossier als Unterschätzung, führt aber auch an, dass es unklar sei, wie groß die Zielpopulation tatsächlich sei. Hier möchten wir unterstreichen, dass für Deutschland keine nutzbaren Daten zur Inzidenz und Prävalenz für dieses äußerst seltene Krankheitsbild vorliegen. In Deutschland gibt es bislang nur einen diagnostizierten Fall, der in der Literatur beschrieben wird. Dies stellt eine Diskrepanz zu Ländern vergleichbarer Größe dar, wie beispielsweise Frankreich oder Großbritannien. Wir haben uns daher der Daten dieser Länder bedient und diese auf Deutschland übertragen. Für uns erscheint dieser Ansatz zulässig, da in Frankreich und Großbritannien zwei spezialisierte Zentren ansässig sind, die die hohen Anforderungen an die Differentialdiagnostik erfüllen. Aus unserer Sicht ist die Annahme zulässig, dass diese Daten dafür sprechen, dass in Deutschland ein Teil der Patientenpopulation un- oder fehldiagnostiziert bleibt. Natürlich sind auch unsere Angaben mit Unsicherheiten behaftet, jedoch tragen wir diesem Umstand Rechnung, indem wir mit einem großen Konfidenzintervall gearbeitet haben. Letztlich ist auch die Annahme des IQWiG, dass die Angaben zur Zielpopulation eine Unterschätzung seien, mit großen – wenn nicht sogar noch größeren – Unsicherheiten behaftet.

Zusammenfassend möchte ich festhalten, dass wir durch die Beschränkung auf europäische Patienten im Dossier so hochwertige und konsistente Daten wie möglich zur Verfügung gestellt haben. Aus unserer Sicht konnte ein dramatischer Effekt unter Cholsäure gezeigt werden, der es durchaus rechtfertigt, mit einem erheblichen Zusatznutzen bewertet zu werden. Laut Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung liegt ein erheblicher Zusatznutzen nämlich dann vor, „wenn eine bisher nicht erreichte, große Verbesserung des therapielevanten Nutzens ... insbesondere eine Heilung“ erreicht wird. Dies ist hier zweifellos der Fall. – Mit

diesem Satz möchte ich mein Eingangsstatement schließen und bedanke mich noch einmal bei Ihnen, Herr Vorsitzender, für die Eröffnung von unserer Seite.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Vogel. – Dann können wir in die Anhörung einsteigen. Meine erste Frage würde sich an Herrn Professor Sauerbruch richten. Herr Professor Sauerbruch, es ist in den Stellungnahmen der Fachgesellschaften von einem durchaus dramatischen Effekt gesprochen worden, aber auch von zwar nicht zugelassenen, aber gleichwohl für die Behandlung geeigneten Therapiealternativen in einer Orphan-Zulassung. Wie bewerten Sie das, was Herr Vogel gesagt hat? Sehen auch Sie hier einen erheblichen Zusatznutzen, sehen Sie Alleinstellungsmerkmale des hier zur Beurteilung anstehenden Wirkstoffs gegenüber den möglicherweise in der Orphan-Anwendung zur Anwendung kommenden Cholsäuren, oder könnte man hier rein theoretisch von einer absoluten Vergleichbarkeit ausgehen? Herr Sauerbruch, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGVS, DGIM): Bezüglich der Anwendung der Cholsäure – das ist das Präparat, um das es hier geht –: Cholsäure ist sicherlich das beste Medikament, das man geben kann. Was zur Diskussion steht, ist lediglich, ob man Ursodeoxycholsäure eventuell bei frühen Formen initial geben kann. Das haben wir in unserer Stellungnahme noch einmal hervorgehoben. Aber vom pathophysiologischen Mechanismus ist Cholsäure als primäre Gallensäure sicherlich die beste Substanz, um dieses Krankheitsbild zu behandeln. Das legen die Arbeiten sehr nahe, und das legt auch die Pathophysiologie sehr nahe, weil es über einen Rückkopplungsmechanismus zu einer Unterdrückung der Bildung von Vorstufen von Gallensäuren und damit zu weniger Toxizität kommt.

In unserer Stellungnahme haben wir auch gesagt, dass wir uns dem anschließen, dass es sich um einen dramatischen Effekt handelt, auch aufgrund der Zusammenfassung, die Sie in Ihrem Dossier auf Seite 50 dargelegt haben. Rein klinisch gesehen muss man sagen, wenn wir ein Medikament haben, das die Lebertransplantation und den Tod über die Leberzirrhose verhindert, wenn man es früh genug gibt – bei Kindern –, das auch zusätzlich nicht toxisch ist, dann ist das ein dramatischer Effekt. Man muss ihn nur rechtzeitig erkennen.

Zum Under-Reporting in Deutschland: Das ist der Fall. Es gibt in Deutschland sehr wenige Fälle. Wir hatten angeregt, darüber nachzudenken, ob man auf freiwilliger Basis diesen Effekt in das Neugeborenen-Screening hineinnimmt, um überhaupt für Deutschland Erfahrungen zu bekommen, wie häufig das ist. Es gibt eine sehr gute Untersuchung aus den USA, wo Urin von Kindern, von Neugeborenen, gescreent wurde. Wenn man davon ausgeht, dass in den USA die Population nicht so unterschiedlich zu uns ist, dann ergibt sich dort doch der Hinweis, dass 4 auf 10^4 , also 4 auf 10.000, Lebendgeburten einen solchen Defekt haben könnten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Blick an die Bänke, an das IQWiG, Patientenvertretung? – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ich habe an Sie, Herr Professor Sauerbruch, eine Frage. Sie sagten: wenn eine Lebertransplantation verhindert werden kann. Nehmen wir an, man hätte das Medikament nicht und würde eine Lebertransplantation durchführen, dann würde sich doch nach einer gewissen Zeit wieder das gleiche Resultat ergeben, der Mangel bleibt doch?

Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGVS, DGIM): Nein. Der Stoffwechseldefekt wird durch die Lebertransplantation behoben. Aber das Problem ist, das sind alles Kinder. Sie müssen sich vorstellen, was eine Lebertransplantation mit immunsuppressiver Therapie usw. für ein Kind bedeutet.

Herr Hecken (Vorsitzender): Eine Nachfrage von mir, weil sich das aus der Antwort auf die erste Frage nicht ergeben hat. Was ist bisher mit den Patienten geschehen? Sind die mit nicht zugelassenen Cholsäuren behandelt worden, oder sind die unbehandelt geblieben?

Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGVS, DGIM): Nein, die sind alle mit Cholsäure behandelt worden. Da bin ich jetzt nicht informiert. Cholsäure lässt sich relativ leicht herstellen. Von welchem Hersteller diese Substanz Cholsäure kam, kann ich nicht sagen, das weiß ich nicht. Die Substanz selber ist, glaube ich, nicht patentiert, sondern möglicherweise die Indikation durch die Firma.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wir haben es als Lebensmittelzusatzstoff an anderen Stellen.

Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGVS, DGIM): Wenn das Produkt rein ist, können Sie jede Cholsäure nehmen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Nell.

Herr Dr. Nell: Meine erste Frage: Sie haben auf die Zentren in Frankreich, Paris, und in Großbritannien, London, hingewiesen. Gibt es in Deutschland spezialisierte Kliniken für diese Zielindikation, und ist in Deutschland vielleicht ein Register vorhanden oder geplant? Eine andere Frage: Wie wird jetzt behandelt? Wird die Cholsäure dann als Rezeptur eingesetzt, als Rezeptursubstanz in der Krankenhausapotheke hergestellt? Noch einmal zur Erkrankung: Ich habe verstanden, es kommt zum Leberversagen, und somit ist die Krankheit letal. Gibt es auch mildere Verlaufsformen, oder führt der Verlauf konsequent zum Leberversagen?

Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGVS, DGIM): Zur ersten Frage: Es gibt in Deutschland kein Register, es gibt in Deutschland auch keine ausgewiesenen Behandlungszentren. Ich glaube, der einzige Fall, der in Deutschland beschrieben ist, stammt aus der Kinderklinik in Heidelberg. Deswegen unser Appell, zu versuchen, das vielleicht im Rahmen eines freiwilligen Neugeborenen-Screenings herauszubekommen.

Zu Ihrer Frage nach der Rezeptur. Man wird ein Rezept für Cholsäure verschreiben. Der Apotheker wird es nicht herstellen, sondern man versucht: Welcher Anbieter kann Ihnen diese Cholsäure zur Verfügung stellen? Dann benutzt man diese Cholsäure mit entsprechendem Rezept.

Zu den Verlaufsformen. Es ist sehr schwer, hierzu etwas zu sagen, weil wir von Anfang an nicht die genaue Prävalenz dieses Gendefekts kennen. Wir haben es zum Beispiel für die Hämochromatose aufgeführt. Dies ist eine sehr seltene Erkrankung, sie ist autosomal rezessiv. Es müssen also beide Allele betroffen sein. Je nachdem, wo der Defekt auf dem Gen liegt – es können auch Compound-Heterozygote sein –, gibt es verschiedene Spielarten, sodass auch mildere Verlaufsformen auftreten können. Das ist in der Literatur ausgeführt, auch der G-BA hat es ausgeführt. Ich glaube, die ältesten sind im dritten Lebensjahrzehnt, aber sehr wenige. Die allermeisten Diagnosen sind bis zum vierten Lebensjahr. Wie viele

unerkannte milde Verlaufsformen es gibt, wissen wir nicht. Ich glaube aber, dass es nicht so viele sein könnten, denn dieses Bild der Lebererkrankung mit Cholestase kommt dann schon zum Vorschein. Ob es homozygote genetische Veränderungen gibt, die zu gar keiner Krankheit führen, weiß man nicht, ich glaube es aber nicht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Sauerbruch. – Herr Vogel, bitte.

Herr Dr. Vogel (Laboratoires CTRS): Ich möchte noch einige zusätzliche Bemerkungen zu dem machen, was Herr Professor Sauerbruch gesagt hat. Inhaltlich schließe ich mich vollumfänglich allem an, was er gesagt hat. Was Register und Behandlungszentren angeht, möchte ich hinzufügen, dass wir als Auflage unserer Marktzulassung haben, eine Behandlungsdatenbank einzurichten, in der alle Patienten erfasst werden, die mit Orphacol behandelt werden. Wir werden dies weiterverfolgen.

Zu den milderen Verlaufstypen ist aus unserer Sicht noch hinzuzufügen, dass es zwar Patienten gibt, die erst in fortgeschrittenen Lebensjahrzehnten diagnostiziert wurden, aber in deren Krankengeschichte praktisch durchgehend das Thema ist, dass sie als Kinder Leberprobleme gehabt haben. Das sind vor allen Dingen β -Patienten. Daher gibt es vielleicht milde erscheinende Verlaufsformen, die allerdings von einer Behandlung durch Cholsäure sicher profitieren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Nahnauer, bitte.

Frau Dr. Nahnauer: Sie sprachen von einer genetischen Erkrankung. Ist die in Europa gleichverteilt, oder gibt es Schwerpunkte?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Vogel.

Herr Dr. Vogel (Laboratoires CTRS): Wie Sie aus den Patientenzahlen entnehmen können, ist die Prävalenz sehr gering. Dementsprechend ist eigentlich keine Datenbasis da, um auf geographische Verteilungen zu schließen. Aber so, wie es natürlich bei allen genetischen Erkrankungen der Fall ist, ist Konsanguinität in gewissen Populationsgruppen ein Faktor, der zur Prävalenz oder Inzidenz beiträgt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Da sehe ich einen kleinen Widerspruch, vielleicht habe ich es auch falsch verstanden. Im Dossier gehen wir von 0,6 auf 100.000 aus. Wenn ich Sie richtig verstanden habe, Herr Professor Sauerbruch, war ihre Prognose, dass, wenn man ein Neugeborenen-Screening implementieren würde, man auf 4 von 10.000 kommen könnte.

Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGVS, DGIM): Das sind die Untersuchungen von Setchell in Amerika, der versucht hat, systematisch Urinuntersuchungen zu machen. Man findet diese Metabolite bei dem Stoffwechseldefekt im Urin. Das ist etwas höher als diese Angaben.

Herr Hecken (Vorsitzender): „Etwas“ ist gut.

Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGVS, DGIM): Wir wissen es nicht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Vogel, bitte.

Herr Dr. Vogel (Laboratoires CTRS): Zu den Zahlen. Die Daten sind tatsächlich da. In die Waagschale zu legen ist, dass in dem Behandlungszentrum, in dem Professor Setchell arbeitet, der diese Publikationen verfasst hat, durchaus nicht diese Inzidenz mit tatsächlichen Fällen festgestellt wird. Sie haben in ihren Publikationen nicht eine entsprechende Patientenzahl, die einer derartigen Prävalenz folgen würde.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fragen? – Herr Nell, bitte.

Herr Dr. Nell: Sie haben eben von der Behandlungsdatenbank gesprochen. Mich würde interessieren – hier liegt jetzt keine Studie vor, wie das sonst „klassisch“ so der Fall ist –: Was haben Sie denn jetzt weiter geplant? Wird es vielleicht eine Dosisoptimierung oder so etwas geben? Denn bei der Pruritus und der Diarrhö als Nebenwirkungen wird zumindest diskutiert, dass es mit der Dosierung zu tun hat. Gibt es jetzt weitere Pläne Ihrerseits?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Vogel, bitte.

Herr Dr. Vogel (Laboratoires CTRS): Die Dosisoptimierung – um auf diesen Teil der Frage einzugehen – findet individuell für jeden Patienten statt. Sie ist von dem Stoffwechselstatus eines jeden einzelnen Patienten abhängig. Das hat mit dem Alter – vielleicht mit dem Gendefekt; man weiß dazu noch nicht genug –, auch mit dem Gewicht des Patienten zu tun, denn die Dosis wird gewichtsabhängig eingestellt. Insofern ist die Ermittlung einer korrekten Dosis verstanden und auch entsprechend in den Fachinformationen beschrieben. Das Ziel der Behandlungsdatenbank ist, vor allen Dingen systematischere Langzeitdaten zu erfassen. Das ist Teil des Risikomanagementplans. Es dient also auch dazu, langfristig seltene oder versteckte Nebenwirkungen zu finden und natürlich auch besser zu verstehen, wie die Therapie optimal eingesetzt wird.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fragen, Anregungen? – Bitte, Herr Kulig.

Herr Dr. Kulig: Es ist vielleicht eher ein Kommentar oder eine Anregung als eine Rückfrage. Das bezieht sich nochmals – wir haben die Nutzenbewertung gemacht – auf etwas unklare bzw. unvollständige Angaben hinsichtlich der Verlaufs- und Überlebenszeitdaten, auf die wir im Dossier hingewiesen haben. Sie haben versucht, den Effekt mit einer Überlebenszeitanalyse darzustellen. Das ist natürlich schwierig. Man muss das aktuelle Alter der Kinder kennen. Wir haben ein Lost-to-Follow-up. Es war schwierig, diese Daten für manche Fälle herauszubekommen. Wir haben dann eine Arbeit gefunden, bei der wir vermutet haben, dass sie daraus stammen. Es war eine Doktorarbeit von Gonzalez. Sie haben in Ihrer schriftlichen Stellungnahme bestätigt, dass ein Teil der Daten daraus stammt. Dass Sie das nicht im Dossier angeführt haben, haben Sie dann so begründet:

Da den zuständigen behandelnden Prüfärzten gemäß der guten wissenschaftlichen Praxis der Publikationsvorrang gewährt werden soll, ist eine Veröffentlichung der zusätzlichen Daten aus Modul 5 derzeit leider nicht möglich.

Auch in anderem Zusammenhang möchte ich auf gute wissenschaftliche Praxis eingehen. Mich hat etwas ein bisschen gewundert. Zum einen haben wir noch einmal adressiert, wir hätten gern, wie es wissenschaftliche gute Praxis ist, in einer Überlebenszeitanalyse die unter Risiko Stehenden, auch die Anzahl der Ereignisse in der Kurve gesehen. Darauf sind Sie

leider auch in der schriftlichen Stellungnahme nicht eingegangen. Auch dies wäre gute wissenschaftliche Praxis gewesen. Das hätte uns die Interpretation der Kurve erleichtert.

Zur guten wissenschaftlichen Praxis gehört meines Erachtens auch, dass man im Interesse der Patienten die besten Daten zur Verfügung stellt. Deswegen war ich über den Vorrang der Publikation von Daten vor der Bewertung eines Medikaments etwas verwundert. Ich weiß nicht, ob Sie da noch einmal kommentieren möchten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Möchte sich jemand dazu äußern? – Herr Kulp.

Herr Dr. Kulp (Laboratoires CTRS): Wir haben die Überlebensanalyse auf Grundlage der uns zur Verfügung stehenden Daten durchgeführt, selbstverständlich. Aus unserer Sicht enthält sie alle Informationen, die wirklich zur in diesem Rahmen sicheren Interpretation der Daten notwendig sind. Ereignisse sind insofern klassischerweise in der Kaplan-Meier-Kurve durch Absinken der Kurve dargelegt. Die Daten zur Zensierung: Wenn ein vormals unbehandelter Patient eine Behandlung bekam, wurde er zensiert und ging dann in die Kohorte der behandelten Patienten über. Ich denke, das ist transparent dargestellt worden. Bei einigen Patienten fehlte das Geburtsdatum. Das hat der G-BA in der Stellungnahme entsprechend adressiert. Aus unserer Sicht ist es nicht erforderlich, bei einer Überlebensanalyse das tatsächliche Geburtsdatum zur Kenntnis zu haben, sondern vielmehr die Lebensdauer oder die Zeitspanne. Des Weiteren fehlten Ihnen zum Teil noch Angaben zum Zeitpunkt der Therapie. Das ist – das gebe ich zu – natürlich eine gewisse Unsicherheit. Hier wurde angenommen, dass Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose behandelt worden sind. Insofern gehen wir davon aus, dass die Überlebenszeitanalyse *lege artis* durchgeführt worden ist und auch interpretierbar ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kulp. – Möchten Sie darauf replizieren, Herr Kulig, oder nehmen Sie es zur Kenntnis? Ich würde eine kleine Replik machen.

Herr Dr. Kulig: Ob ich für das Alter oder den Zeitpunkt des Lost-to-Follow-up das genaue Alter oder, was weiß ich, die Geburt, einsetze, ist davon eigentlich unbelassen. Der Zeitraum muss eigentlich stimmen. Meine andere Bemerkung von vorhin zur Datenvollständigkeit haben Sie jetzt nicht weiter kommentiert.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Nahnauer, bitte.

Frau Dr. Nahnauer: Wie darf ich mir das Behandlungsregister organisatorisch vorstellen? Es wird ein europäisches Register sein, in dem Sie dann die behandelnden Ärzte irgendwie vorher ziehen, weil es in Deutschland keine Zentren gibt, wie wir wissen?

Herr Dr. Vogel (Laboratoires CTRS): Das Behandlungsregister bzw. die Behandlungsdatenbank, um klar zu sein, basiert auf der freiwilligen Teilnahme der behandelnden Ärzte, die Daten aus ihren Patientenbeobachtungen in ein elektronisches Interface eingeben können. Es ist eine webbasierte Oberfläche, die im Prinzip ein eCRF ist, also ein klassisches Modell, wie es auch in klinischen Studien verwendet wird. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind Daten aus der französischen Patientenkohorte in der Behandlungsdatenbank, die Patienten, die teilweise seit über 20 Jahren mit Cholsäure behandelt werden. Die erfasst dann im Prinzip alles, was krankheitsrelevant in den Patientenakten erfasst ist. Es ist eine Option. Die Ärzte können all diese Informationen eingeben, sie müssen aber nicht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Nahnauer.

Frau Dr. Nahnauer: Sie haben einen Exceptional Approval. Das heißt, Sie brauchen Daten. Dann verwundert mich, dass das auf einer freiwilligen Basis passiert und nicht mit Registrierten. Sie wissen gar nicht, wer der Behandler ist. Wenn das so freiwillig bleibt, wissen Sie nicht wirklich, was mit den Patienten passiert.

Herr Dr. Vogel (Laboratoires CTRS): Um klarzustellen: Die Ärzte registrieren sich als Teilnehmer der Datenbank. Wir haben es auf jeden Fall mit registrierten Patienten zu tun. Aber wir haben auch keine Handhabe, einen Arzt dazu zu verpflichten oder zu zwingen, Behandlungsdaten einzugeben. Wir brauchen natürlich auch das jeweilige Einverständnis des Datenschutzes und solche Sachen, um die wir uns selbstverständlich kümmern. Aber wir haben keine regulatorische oder juristische Handhabe, um eine systematische Erfassung der Daten zu erreichen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ist Ihre Frage damit beantwortet, Frau Nahnauer?

Frau Dr. Nahnauer: Ja und nein.

Herr Hecken (Vorsitzender): Man hätte vielleicht eine juristische Handhabe, wenn der Conditional Approval oder der Zulassungsstatus hier mit Unwägbarkeiten oder Risiken behaftet wäre und die Zulassungsbehörde eben gesagt hätte, alles ist zu melden. Aber er hat eben zu Recht gesagt, es sind Patienten seit über 20 Jahren mit Cholsäure behandelt. Das, was wir hier als Fallserie vorliegen haben, ist im Prinzip eine Dokumentation dessen, was sich in den letzten 20 Jahren unter Cholsäure mit Patienten ereignet hat. Vor diesem Hintergrund sind möglicherweise für die Zulassungsbehörden bestimmte Risikoprofile nicht so wichtig, als dass man das so adressiert hätte, dass man gesagt hätte, ihr müsst jetzt jeden einzelnen Patienten dokumentieren; das hätte man als Auflage machen können. Da stellt sich dann die Frage, die aber nicht die Frage ist, die ich zu stellen habe – hier ist ja eine Orphan-Zulassung erteilt –, wo die Innovation ist. Aber, wie gesagt, wir haben eine Zulassung, und die müssen wir zunächst einmal zur Kenntnis nehmen. – Bitte schön, Frau Nahnauer.

Frau Dr. Nahnauer: Das ist richtig. Wir nehmen die Zulassung zur Kenntnis. Sie ist zweifelsohne exceptional, also kurz vor gar nicht. Es hat eine Zulassung, Sie müssen Ihre Daten jährlich aktualisieren. Es verwundert schon ein bisschen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich schaue in die Runde. – Herr Dr. Schneider, Herr Kroll, Frau Orben, Herr Rasch, haben Sie noch etwas zu dem beizutragen, was bislang diskutiert worden ist? – Aus Ihrer Sicht auch nicht. Sie verweisen auf Ihre schriftlichen Stellungnahmen. – Herr Nell, noch einmal.

Herr Dr. Nell: Ich habe eine kurze Frage noch zu den Patientenzahlen. Sie haben 9 bis 24 angegeben. Ich habe auch verstanden, dass Sie das aus den Daten aus Frankreich und Großbritannien errechnet haben. Im EPAR habe ich gelesen, dass die EMA eine Prävalenz von 0,06 auf 10.000 im EWR kalkuliert. Das passt nicht so ganz zusammen. Vielleicht könnten Sie das kurz erläutern.

Herr Dr. Vogel (Laboratoires CTRS): Um klarzustellen: Das ist die Gesamtprävalenz von allen angeborenen Störungen des Gallensäurestoffwechsels, was ungefähr zehn Krankheiten umfasst.

Herr Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Keine. Herr Professor Sauerbruch.

Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGVS, DGIM): Ich wollte nur darauf hinweisen, dass nach unserer Durchsicht dieser Unterlagen und den Ergebnissen aus der klinischen Forschung es wenig Medikamente gibt, die so wenig toxisch so viel bei Kindern erzielen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für den erneuten Hinweis auf die geringe Toxizität. Das hatten wir eben schon einmal. Jetzt hat, falls Sie es wünschen, der pharmazeutische Unternehmer die Gelegenheit, zwei, drei Sätze zur Zusammenfassung zu sagen. Bitte schön.

Herr Dr. Vogel (Laboratoires CTRS): Vielen Dank für diese Gelegenheit. Im Namen des ganzen Teams möchte ich mich herzlich dafür bedanken, dass wir die Gelegenheit hatten, hier Stellung zu nehmen. Es ist für uns wirklich wichtig, noch einmal darauf hinzuweisen – wir sind auch ein bisschen stolz –, dass wir ein Medikament zur Behandlung der genetisch bedingten Gallensäuresynthesedefekte haben. Wir sind auch sehr froh, dass wir das von Herrn Professor Sauerbruch im Prinzip so gerade bestätigt bekommen haben. Wir sind der Überzeugung, dass Orphacol eine Therapielücke für Patienten schließt, für die bislang die Lebertransplantation die einzige Alternative war. Natürlich ist die Datenlage sehr begrenzt, begründet durch die Natur der Erkrankungen, die sehr selten sind. Ich denke, wir haben verdeutlichen können, dass die dokumentierten Fälle aus Europa einen dramatischen Effekt unter Cholsäure bestätigen können. Daher möchte ich unsere Position, dass ein erheblicher Zusatznutzen vorliegt, gerne aufrechterhalten. Wir sind davon überzeugt, einen echten Fortschritt in der Therapie für die Patienten zur Verfügung stellen zu können. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank allen, die sich an dieser Anhörung beteiligt haben. Wir werden das jetzt zu wägen und in unsere Entscheidungen einzubeziehen haben. Danke, dass Sie da waren. Sie waren heute das erste Mal da. Vielleicht kommen Sie mit einem anderen Orphan wieder. Man sieht sich hier beim Gemeinsamen Bundesausschuss häufiger. Danke schön und einen guten Heimweg.

Schluss der Anhörung: 14.15 Uhr