

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Obeticholsäure (OCA; OCALIVA[®])

Intercept Pharma Deutschland GmbH

Modul 3 A

für die Behandlung der primären biliären Cholangitis (auch unter der Bezeichnung primäre biliäre Zirrhose bekannt) in Verbindung mit Ursodesoxycholsäure (UDCA) bei Erwachsenen, die unzureichend auf UDCA ansprechen, oder als Monotherapie bei Erwachsenen, die UDCA nicht tolerieren können

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Verzeichnis zusätzlicher Tabellen	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	32
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	40
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	41
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	43
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	49
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	49
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	52
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	53
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	56
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	58
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	61
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	63
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	64
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	66
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	66
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	71
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	72
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	73
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	75
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	75
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	76

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	32
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	40
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	54
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	57
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	58
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	59

Verzeichnis zusätzlicher Tabellen

	Seite
Zusatztable 3-A: Stadieneinteilung der PBC anhand der Leberhistologie	15
Zusatztable 3-B: GdS/GdB-Begutachtungswerte anhand des histologischen Befundes.....	16
Zusatztable 3-C: Wichtige Response-Kriterien für UDCA in der Literatur	20
Zusatztable 3-D: Erwartete Entwicklung der Patientenzahl in der GKV mit PBC in Deutschland bis 2021	30
Zusatztable 3-E: Krankenhausfälle in Deutschland mit PBC im Zeitverlauf	31
Zusatztable 3-F: Überblick des Anteils der Zielpopulation an den PBC bzw. UDCA- Patienten (Ansätze 1 bis 3).....	38

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schematische Darstellung des natürlichen Verlaufs der PBC	13
Abbildung 2: Simulation nach dem UK-PBC Vorhersagemodell für Tod auf Grund Leberveränderungen oder Lebertransplantation in 15 Jahren bei unterschiedlichen AP- und Bilirubin-Werten nach einem Jahr Therapie mit UDCA	21
Abbildung 3: GLOBE Vorhersagemodell für Lebertransplantat-freies Überleben	23
Abbildung 4: Altersverteilung von PBC-Patienten in Deutschland.....	28
Abbildung 5: Entwicklung der Prävalenz der PBC in Deutschland.....	29

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AP (auch: ALP)	alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMA	anti-mitochondriale Antikörper
AST	Asparat-aminotransferase
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-RL	Arzneimittelrichtlinie
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse(n)
AVP	Apothekenverkaufspreis
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
DDD	Defined Daily Dose (definierte Tagesdosis)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DRG	Diagnosis-related groups (Diagnosebezogene Fallgruppen)
EASL	European Association for the Study of the Liver
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA (auch: EMEA)	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GdB	Grad der Behinderung
GdS	Grad der Schädigungsfolgen
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLOBE	Global PBC Study Group
HCC	Hepatocellular carcinoma (hepatozelluläres Karzinom)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

IU	International Unit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
MCID	Minimal clinically important difference
MELD	Model for End-stage Liver Disease
M2Q	mindestens 2 Quartale
n.a.	nicht anwendbar
NIHR	National Institute for Health Research
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OCA	Obeticholsäure
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PBC	primäre biliäre Cholangitis (bzw. Zirrhose)
PZN	Pharmazentralnummer
RMP	Risk-Management-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
TE	transiente Elastographie
UDCA	Ursodesoxycholsäure
UK-PBC	Register in Großbritannien von Patienten mit PBC
ULN	oberer Normwert (Upper limit of normal)
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
WHO	World Health Organization
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

Anmerkung:

Zur einfacheren Lesbarkeit wurde (meist) die männliche Form (z.B. „Ansprecher“, „Patient“, „Arzt“ usw.) verwendet. Damit ist stets auch die weibliche Form gemeint.

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Obeticholsäure (OCA) wurde unter der Nummer EU/3/10/753 die Orphan Designation für die Behandlung der primären biliären Cirrhose bzw. Cholangitis (PBC) zuerkannt (1). Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurde über die Aufrechterhaltung der Orphan Designation entschieden. Nach Empfehlung des entsprechenden Fachausschusses der EMA (Committee for Medicinal Products for Human Use) wurde der Orphan Drug-Status für Obeticholsäure (Handelsname Ocaliva®; EMEA/OD/073/09, EU/3/10/753, EMEA/H/C/004093) am 14.11.2016 von der Europäischen Kommission bestätigt (2).

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens 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. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch relevanter Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (§ 12 Nr. 1 Satz 2 Kapitel 5 Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA)). Nach Abschnitt 1.3 der Anlage II.1 zu Kapitel 5 VerfO ist der Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) nicht auszufüllen. Entsprechend wird im Rahmen des Status als Orphan Drug auf die Herleitung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie verzichtet.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zur Beratungsanforderung 2015-B-157 fand das Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss am 04.12.2015 statt (3). Auf Grund der Orphan Drug Designation wurde die Frage „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht diskutiert. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt in Modul 4 anhand der doppelblinden, randomisierten kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie („POISE“, 747-301, NCT 01473524) mit Evidenzgrad 1b.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Als Grundlage für diesen Abschnitt dienen öffentliche Dokumente der EU-Kommission und der EMA zum Orphan-Drug-Status von Obeticholsäure, die finale Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem G-BA und die Fachinformation.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation (6alpha-ethyl-chenodeoxycholic acid for treatment of primary biliary cirrhosis, EMA/COMP/235947/2010) [online]. 2010. [Aufgerufen am 23.12.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2010/08/WC500095691.pdf.
2. European Medicines A. Public summary of opinion on orphan drug designation, EMA/COMP/653816/2016 [online]. 2016. [Aufgerufen am 14.11.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2016/11/WC500216203.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2015-B-157 Obeticholsäure zur Behandlung der primären biliären Zirrhose. 2015.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Erkrankung

Die primäre biliäre Cholangitis bzw. Zirrhose (PBC) ist eine chronische, progrediente, autoimmun-vermittelte cholestatische Lebererkrankung. Eine Schädigung der intrahepatischen Gallengänge kann zur Leberinsuffizienz und leberbedingtem Tod führen. Die betroffenen Personen sind zur Zeit der Erstdiagnose meist in ihrem fünften oder sechsten Lebensjahrzehnt, etwa 85-90% sind Frauen. Die Prävalenz liegt zwischen 1,91 und 40,2 Fällen pro 100.000 Einwohner (1, 2), siehe auch Abschnitt 3.2.4. Leitsymptome der PBC sind Erschöpfung (Fatigue) und insbesondere Pruritus (3-5). Die Häufigkeit dieser Symptome bei der Erstdiagnose variiert, und rund die Hälfte der Patienten ist bei Erstdiagnose symptomfrei und wird meist über eine auffällige Leberenzymerrhöhung diagnostiziert (3-5). In seltenen Fällen wird die Diagnose erst gestellt, wenn sich Patienten mit Aszites, hepatischer Enzephalopathie und/oder Blutungen aus Ösophagusvarizen vorstellen oder sich in stationärer Behandlung befinden (3-5).

Zur Vermeidung einer Stigmatisierung der Patienten, und da der überwiegende Teil der Patienten bei Diagnose noch keine Zirrhose entwickelt hat, empfehlen die Fachgesellschaften seit kurzem, von primärer biliärer „Cholangitis“ statt „Cirrhosis“ zu sprechen (6). Eine Namensänderung ist bei der WHO beantragt, jedoch aktuell noch im Prozess. Die EMA verwendet im Rahmen der Zulassung bereits „primäre biliäre Cholangitis“ (7). In diesem Dossier wird deshalb auch der Begriff der primären biliären Cholangitis (PBC) für die ICD-10 K74.3 verwendet.

Erkrankungsverlauf

Unbehandelt kommt es bei der PBC zu einem über die Zeit zunehmenden Leberschaden:

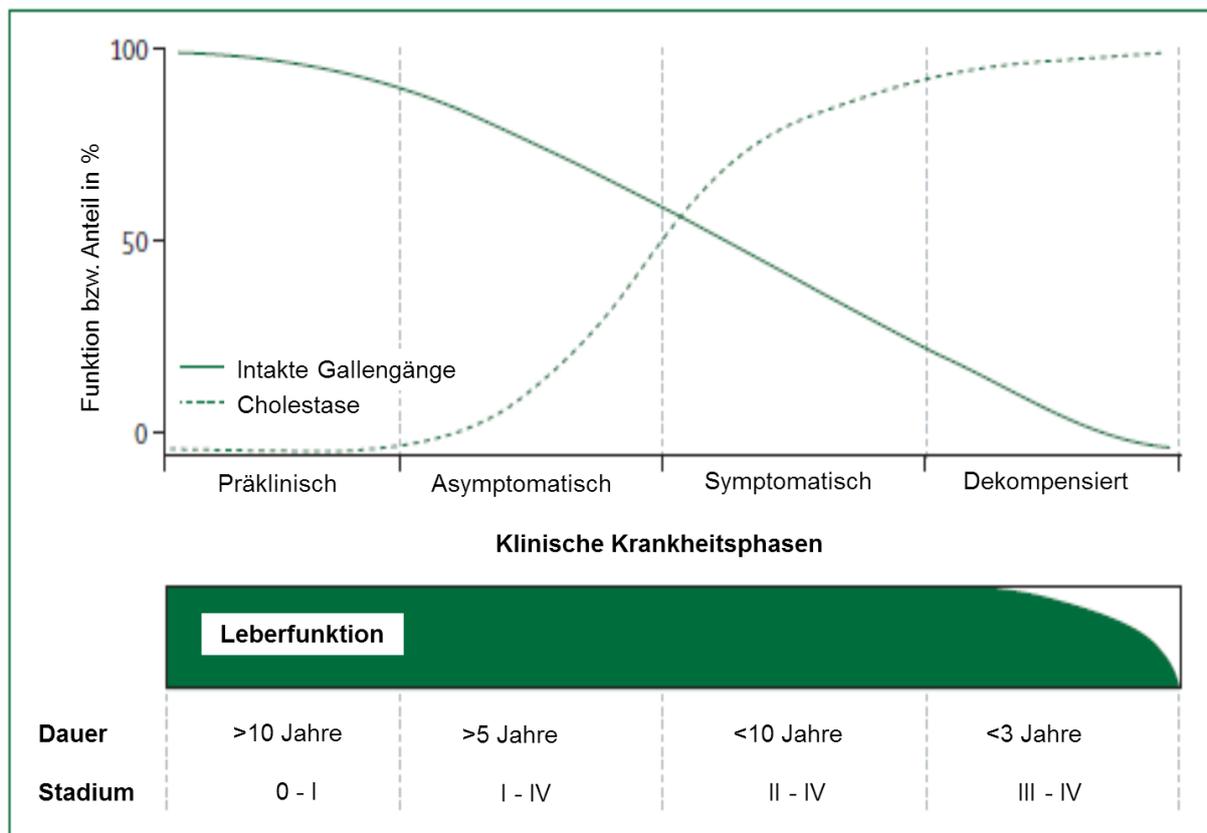


Abbildung 1: Schematische Darstellung des natürlichen Verlaufs der PBC (übersetzt aus (8))

Hauptcharakteristikum der PBC ist, dass es während des chronischen Verlaufs der Erkrankung zu einer zunehmenden Zerstörung der Leberstrukturen kommt (Abbildung 1). Bereits vor erstmaliger klinischer Symptomatik der Erkrankung ist häufig von einem bereits eingetretenen, deutlichen Funktionsverlust der Gallengänge auf Grund von Cholestase auszugehen. Dies führt in fortgeschrittenen Stadien zu Fibrose- und insbesondere Zirrhosebedingten Komplikationen, wie beispielsweise portaler Hypertension, Aszites, hepatischer Enzephalopathie, Ösophagusvarizen-Blutung, sowie der Notwendigkeit einer Lebertransplantation (3, 4, 8, 9). Der Gemeinsame Bundesausschuss stellte zur Entstehung einer Zirrhose in den tragenden Gründen zum Beschluss nach §116b SGB V fest: „Die biliäre Zirrhose ist das Endstadium chronischer Lebererkrankungen, [...]“ und: „Für das Stadium der Zirrhose gilt der Lebergewebeumbau als irreversibel.“(2) Die medizinische Leitlinie (3) betont deshalb bei der Bewertung der bestehenden Therapien explizit die Bedeutung der Vermeidung einer Progression der Fibrosierung. Unbehandelt entwickelt sich bei PBC-Patienten eine progrediente Fibrose: Nach ca. 4 Jahren besteht bei etwa der Hälfte der Patienten eine ausgeprägte Fibrose. Dabei ist in den symptomatischen Stadien die Lebenserwartung deutlich reduziert (4).

Klinische Grundsymptome von PBC-Patienten sind meist Fatigue und insbesondere Pruritus. Bis zu 80% der PBC-Patienten entwickeln im Verlauf der Erkrankung eine chronische Fatigue (4, 10). Pruritus ist ein spezifisches Grundsymptom der PBC und tritt gemäß Leitlinien bei unbehandelter PBC bei bis zu 70% der Patienten auf (4, 10). Die in fortgeschrittenen Stadien auftretenden klinischen Symptome der Leberschädigung wie Aszites, hepatische Enzephalopathie, Blutungen aus Ösophagusvarizen und spontane bakterielle Peritonitis wurden bereits genannt (9, 11). Daneben wird ein erhöhtes Risiko für Osteoporose bei bis zu einem Drittel der Patienten diskutiert (4, 10). Ein hepatozelluläres Karzinom entwickelt sich mit höherer Wahrscheinlichkeit in späteren PBC-Krankheitsstadien auf der Basis der ausgeprägten Leberzirrhose, so dass für Patienten mit Zirrhose ein entsprechendes Screening empfohlen wird (3, 4). Auch die EMA weist in ihrer positiven Empfehlung („positive opinion“) zur Zulassungserteilung für Obeticholsäure bei PBC explizit auf das Risiko der HCC-Entstehung bei Vorliegen einer PBC hin (7).

Der natürliche Verlauf einer PBC wurde durch die Standardtherapie mit UDCA verbessert, wenngleich der genaue Einfluss auf das Überleben lange Zeit nur schwer quantifizierbar war (3, 4, 12). Neuere Arbeiten konnten nun weltweit zeigen, dass Patienten mit einem biochemischen Ansprechen auf UDCA, gemessen am für die PBC gängigen Biomarker der AP (alkalische Phosphatase), eine klar verbesserte Prognose bezüglich transplantationsfreien Überlebens aufweisen (13-16).

Bei schwerer Leberschädigung ist die Lebertransplantation die einzige mögliche kurative Therapieoption (3, 5, 17). In Deutschland besteht ein Mangel an Spenderorganen und eine Warteliste für Lebertransplantationen, so dass nur eine beschränkte Anzahl von Patienten transplantiert werden kann.

Erkrankungsursachen

Die Ätiologie der PBC ist bis heute nicht vollständig geklärt. Es wird angenommen, dass einerseits genetische und andererseits umweltbedingte Faktoren zu einem Toleranzverlust und so der Bildung von Autoantikörpern führen: Die PBC zählt zu den ersten Erkrankungen, für die spezifische Autoantikörper, sogenannte antimitochondriale Antikörper (AMA), beschrieben wurden (4, 10). Als Risikofaktoren werden neben familiärer Disposition auch Harnwegsinfektionen, Hormonsubstitution, Rauchen und weitere Faktoren wie chemische Umweltstoffe, Kosmetika wie Nagellack und Xenobiotika diskutiert (4, 10). Ein weiterer Ansatz ist eine mögliche virale Genese der PBC (10).

Der Gallensäurekreislauf und die Mechanismen einer Schädigung der Leber durch Cholestase sowie deren therapeutische Beeinflussung durch Obeticholsäure werden in Modul 2 beschrieben.

Diagnostik

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist die Mehrzahl der Patienten asymptomatisch, es können aber auch bereits Grundsymptome der PBC wie Fatigue, Pruritus und/oder Ikterus bestehen. Meist wird die Diagnose gestellt, nachdem andere Ursachen einer Lebererkrankung ausgeschlossen wurden (3, 4). Die überwiegende Zahl an Patienten weist abnormale Leberwerte, vor allem der alkalischen Phosphatase (AP) und Gamma-Glutamyltransferase (GGT), auf. Zudem sind bei etwa 95% der Patienten anti-mitochondriale Antikörper (AMA) nachweisbar (3, 4). Für die Diagnose einer PBC müssen gemäß Leitlinien mindestens zwei der folgenden drei Kriterien erfüllt sein (3, 4):

1. Biochemischer Nachweis von Cholestase anhand von Serum Lebertests, vor allem erhöhter alkalischer Phosphatase [AP]
2. Nachweis von anti-mitochondrialen Antikörpern (AMA) (Titer \geq 1:40)
3. Histologischer Nachweis einer nicht-eitrigen (sog. nicht-suppurativen) destruktiven Cholangitis und Zerstörung intralobulärer Gallengänge (d.h. allmähliche Zerstörung der kleinen Gallengänge der Leber (7))

Stadieneinteilung

Auch wenn eine Leberbiopsie nicht mehr Voraussetzung für die Diagnose PBC ist, so erlaubt sie eine exakte Beurteilung der Krankheitsaktivität sowie des Krankheitsstadiums (3, 4). Die PBC wird auf der Basis der Histologie in Anhängigkeit von Gallengangszerstörung, inflammatorischer Aktivität und Fibrose in 4 Krankheitsstadien eingeteilt (11):

Zusatztable 3-A: Stadieneinteilung der PBC anhand der Leberhistologie

Einteilung nach	Stadien der PBC			
	I	II	III	IV
Popper et al, 1970 (18)	Cholangitis	Ductuläre Proliferation	Prä-Zirrhose	Zirrhose
Scheuer, 1967 (19)	Ductulärer Schaden	Ductuläre Proliferation	Vernarbung	Zirrhose
Ludwig et al, 1978 (20)	Portales Stadium	Periportales Stadium	Septales Stadium	Zirrhose

Da die Leber bei der PBC nicht uniform betroffen sein muss und mehrere Stadien in einer Biopsie zu sehen sein können, soll das erkennbar am weitesten fortgeschrittene Stadium zur Einteilung verwendet werden (3, 4). Dass die Histologie eine hohe Relevanz für die

langfristige Prognose der PBC hat, ist seit Jahrzehnten anerkannt (21). In fortgeschritteneren Stadien, wie Stadium 3, können neben den Symptomen wie Fatigue und Pruritus Komplikationen wie portale Hypertension, Aszites, Ösophagusvarizenblutungen und hepatische Enzephalopathie auftreten. Vor allem im Stadium 4 (Zirrhose) steigt das Risiko für weitere Komplikationen, wie z.B. ein hepatozelluläres Karzinom (3, 4, 7).

Das Ausmaß der bestehenden Leberveränderungen und die nachgewiesene Entzündungsaktivität sind bei der Beurteilung von chronischen Lebererkrankungen grundlegend für die Einschätzung des Schweregrades und des Verlaufs der Erkrankung. Dies kommt auch in der Versorgungsmedizin-Verordnung zum Ausdruck (VersMedV, Anlage zu § 2 vom 10. Dezember 2008, (22)). Darin werden für Virus-Hepatitis die Grade der Schädigungsfolgen (GdS) anhand der histopathologischen Bewertung festgestellt. Der Grad der Behinderung (GdB, vgl. § 69 SGB IX) wird nach dem gleichen Grundsatz wie der GdS bemessen (Teil A Ziff. 2 der Anlage zu § 2 VersMedV). Für den GdS/GdB gilt:

Zusatztable 3-B: GdS/GdB-Begutachtungswerte anhand des histologischen Befundes

nekro-inflammatorische Aktivität	Fibrose		
	null – gering	mäßig	stark
gering	20	20	30
mäßig	30	40	40
stark	50	60	70

Quelle: Versorgungsmedizin-Verordnung, Teil b Ziff. 10.3.5 i.V.m. Ziff. 10.3.1 der Anlage zu § 2 (22)

So ergeben sich, je nach Fibrose und nekro-inflammatorischer Aktivität, GdS-Werte zwischen 20 und 70. Eine dekompensierte Leberzirrhose (Aszites, portale Stauung, hepatische Enzephalopathie) wird mit einem GdS/GdB von 60 bis 100 angegeben. Unter Punkt 10.3.5. der Verordnung wird dabei explizit auf die PBC verwiesen: „Primäre biliäre Zirrhose, primäre sklerosierende Cholangitis: GdS ist je nach Aktivität und Verlauf analog zur chronischen Hepatitis oder Leberzirrhose zu beurteilen.“(22) Ab einem GdB von 50 besteht eine Schwerbehinderung (§ 2 Abs. 2 SGB IX), was bei einer chronischen Leberschädigung gemäß Zusatztable 3-B bei einer starken nekro-inflammatorischen Aktivität erreicht wird.

Damit sind die Begutachtungsrichtlinien gut vereinbar mit der klinischen Einteilung, in der jedenfalls in Stadium 3 und 4 eine Symptomatik des Patienten gegeben ist (3, 4). Die Lebensqualität von PBC-Patienten ist jedoch schon in früheren Stadien spürbar eingeschränkt (23). So zeigen einige Studien, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit

dem SF-36 bei PBC-Patienten gegenüber der Normalbevölkerung nicht nur statistisch signifikant, sondern bei Annahme einer Minimal clinically important difference (MCID) von 5 (24) auch klinisch relevant ist (25-30).

Nichtinvasive Beurteilung der Fibrose

Die Histologie der Leber liefert essentielle Daten über Stadium und Verlauf bei PBC, ist jedoch invasiv, weshalb serologische Verfahren wie der Serum Enhanced Liver Fibrosis (ELF) Assay entwickelt und validiert wurden (31). In Europa wird als nicht-invasives Messverfahren der Leberfibrose bei PBC häufig das Verfahren der transienten Elastographie (TE, z.B. per FibroScan®) eingesetzt (32). Dieses misst die Lebersteifigkeit (liver stiffness, LS). In der aktuellen europäischen Leitlinie der EASL zu nicht-invasiven Tests für die Bestimmung der Leberschädigung und Prognose wird die TE besonders hervorgehoben. So wird die TE zum Staging der Leberfibrose empfohlen: „non-invasive standard for the measurement of LS (A1)“. Weiterhin wird festgestellt, dass die TE eine verlässliche Methode zur Diagnostik von Zirrhose bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung ist: „TE is a reliable method for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver disease“.(33)

Die Ergebnisse der TE werden für Obeticholsäure als Operationalisierung der Leberfibrose in Modul 4 dargestellt.

Register: UK-PBC und Global PBC

Die PBC ist eine langsam progressive, chronische Erkrankung: Bis zur Entwicklung der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität oder Lebertransplantation vergehen in der Regel Zeiträume von vielen Jahren (siehe Abbildung 1). Registern kommt deshalb bei der PBC eine besondere Bedeutung zu, um die Krankheitsentwicklung sowie deren frühe Beeinflussung durch Therapien zu beurteilen (34).

Neue Erkenntnisse zu PBC ergeben sich aus zwei großen aktuellen Registern, nämlich dem globalen PBC-Register („GLOBE“) und dem PBC-Register der UK-PBC Study Group. Die UK-PBC-Study Group (<http://www.uk-pbc.com/>; Link überprüft 28.10.2016 (35)) ist eine Kooperation zwischen Patientengruppen, Ärzten, Wissenschaftlern und Industrie. Gemeinsames Ziel ist es, das Wissen um und das Verständnis von PBC sowie der Behandlung dieser autoimmunen Lebererkrankung zu verbessern. Hintergrund dafür ist die Tatsache, dass in bestimmten Gebieten die Prävalenz der PBC auffällig höher ist als im Rest Großbritanniens und auch die Verläufe der PBC regional unterschiedlich ausgeprägt sind. Daraus hat sich ein Netzwerk von etwa 150 Zentren und Schwerpunktpraxen gebildet, das sich landesweit speziell der PBC widmet. Bedingt durch die Größe der bestehenden Kohorte von derzeit mehr als 5.000 PBC-Patienten sowie klar definierter Einschluss- sowie Bewertungskriterien sind valide Aussagen für die epidemiologisch seltene Erkrankung der PBC möglich. So konnte mit der UK-PBC-Kohorte („UK PBC“) gezeigt werden, dass sich – basierend auf dem biochemischen Ansprechen (Response) nach 12 Monaten – eine zuverlässige Prognose einer fortgeschrittenen Lebererkrankung bzw. notwendiger Lebertransplantation oder auch bzgl.

leberbedingtem Tod stellen lässt (36). In der UK-PBC konnte auch gezeigt werden, dass die Lebensqualität von Patienten mit PBC, unabhängig von einer Therapie mit und Ansprechen auf UDCA, krankheitsbedingt reduziert ist (37).

In einer globalen Kohorte (Global PBC) mit 4.119 UDCA-behandelten PBC-Patienten in Europa und Nordamerika konnte analog zu UK-PBC gezeigt werden, dass basierend auf dem biochemischen Ansprechen nach 12 Monaten eine zuverlässige Prognose des Endpunkts Tod oder Lebertransplantation möglich ist (34, 38). Auf Grund der beiden Register GLOBE und UK-PBC sind die biochemischen Kenngrößen AP und Bilirubin als ausreichend valide Surrogate für die PBC anzusehen, siehe auch detaillierte Darstellung in Abschnitt 4.5.4. in Modul 4.

Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten

Den überwiegenden Anteil der PBC-Patienten bilden mit etwa 85-90% Frauen (1, 2). Es gibt erste Anhaltspunkte, dass sowohl betroffene Männer als auch jüngere Patienten (Alter <30 Jahre) weniger gut auf eine Therapie mit UDCA ansprechen (35). In den aktuellen europäischen und US-Leitlinien findet sich hierzu jedoch noch keine Information (3, 4, 9).

Zielpopulation

Obeticholsäure ist zugelassen für „die Behandlung der primären biliären Cholangitis (auch unter der Bezeichnung primäre biliäre Zirrhose bekannt) in Kombination mit Ursodesoxycholsäure (UDCA) bei Erwachsenen, die unzureichend auf UDCA ansprechen, oder als Monotherapie bei Erwachsenen, die UDCA nicht vertragen“.(39) Damit besteht die Zielpopulation von Obeticholsäure in erwachsenen Patienten mit einer PBC:

- a) in Kombination mit UDCA bei Nicht- oder nicht ausreichendem Ansprechen auf UDCA alleine sowie
- b) als Monotherapie, bei UDCA Unverträglichkeit.

Es bestehen keine Einschränkungen der Zielpopulation von Obeticholsäure hinsichtlich eines klinischen Stadiums oder hinsichtlich anderer Parameter (39).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Das einzige bisher zugelassene Medikament zur Behandlung der PBC, UDCA (5, 40-42), spricht bei einem Teil der Patienten (11%-52%, siehe Zusatztabelle 3-C) nicht ausreichend an, bzw. ist bei rund 3% der Patienten unverträglich (3, 41). Für diese Patienten bietet ausschließlich Obeticholsäure eine wirksame zugelassene Therapiemöglichkeit (39). Damit bedient Obeticholsäure einen wichtigen – und bisher für beide Fälle ungedeckten – therapeutischen Bedarf (7, 43).

Dies ist umso bedeutsamer, als seit längerem bekannt ist, dass Patienten, die nicht auf UDCA ansprechen, eine ungünstige Verlaufsprognose besitzen (3, 4). Als Kriterium für ein Nicht-Ansprechen auf UDCA wurden über die letzten Jahre verschiedene Kombinationen bestimmter Parameter untersucht und validiert. Diese werden in der folgenden Tabelle vergleichend gegenübergestellt:

Zusatztable 3-C: Wichtige Response-Kriterien für UDCA in der Literatur

Name der Studie	Endpunkt Kriterium für Nichtansprechen	Zeitpunkt für den Endpunkt	Validierungs-Endpunkt	Patientenzahl N Etablierungs-Kohorte (Nicht-Ansprechen n;n%)	Kommentar	Quelle
Barcelona *	>40% Reduktion oder Normalisierung der AP	1 Jahr	Tod oder Lebertransplantation über im Mittel 6,8 Jahre	N=192 (75; 39%)	Patienten unter Therapie mit UDCA; Überleben für Ansprecher wie Normalbevölkerung	(44)
Mayo I	AP < 2x ULN (und/oder: Mayo Risiko Score <4,5)	6 Monate	Kurzzeit-Response nach 2 Jahren; (Langzeit für Mayo Risiko Score: Tod und Lebertransplantation)	N=180 (4/36, 11%)	Patienten in RCT mit UDCA Therapie; Langzeitergebnisse nicht nach Ansprechern dargestellt	(45)
Mayo II *	AP ≤ 1,67x ULN und Bilirubin ≤ 1 mg/dL	1 Jahr	Verschiedene hepatische Komplikationen wie Varizen, Aszites und Enzephalopathie nach 36 Monaten	N=73 (nicht berichtet)	Auch Darstellung verschiedener AP Kriterien, besonders AP<2x ULN und Bilirubin≤1 mg/dL	(46)
Paris I *	AP ≤ 3x ULN und AST≤ 2x ULN und Bilirubin gesamt≤ 1 mg/dL	1 Jahr	Tod oder Lebertransplantation über im Mittel 6,1 Jahre	N=292 (113; 38%)	Patienten unter Therapie mit UDCA	(47)
Paris II *	AP ≤ 1,5x ULN und AST ≤ 1,5x und Bilirubin gesamt ≤ 1 mg/dL	1 Jahr	Tod oder Lebertransplantation oder Komplikationen der Zirrhose (Aszites, Varizenblutung, Enzephalopathie, HCC) oder histologisch gesicherte Zirrhoseentwicklung über im Mittel 7,1 Jahre	N=292 (86/165; 52%)	Selbe Patientenkohorte wie Paris I	(14)
Rotterdam *	Normales Bilirubin (≤ULN) und normales Albumin wenn ein oder beide Parameter abnormal waren; Normalisierung von Bilirubin oder Albumin wenn beide Parameter abnormal waren	1 Jahr	Tod oder Lebertransplantation über im Mittel 9,7 Jahre	N=375 (75/311; 24%)	Kriterium fokussiert auf in späteren Stadien auftretende hepatische Dysfunktion; auch Darstellung der Paris I und Barcelona Kriterien	(15)
Toronto I bzw. II *	I: AP ≤ 1,67x ULN und Bilirubin ≤ 1 mg/dL II: AP ≤ 1,76x ULN	2 Jahre	Histologische Progression über im Mittel 9,4 Jahre I: ≥1 Stufe Progression II: ≥2 Stufen Progression	N=69 (25/64; 39%)	Patienten 2 Jahre unter Therapie mit UDCA	(48)

* auch in Modul 4 für den Nachweis des Ansprechens verwendete Kriterien; ULN: oberer Normwert

Aus der Zusatztabelle 3-C wird auch deutlich, dass nach der zu Grunde liegenden Literatur je nach Kriterium zwischen 11% (Mayo I) und 52% (Paris II) nicht auf UDCA ansprechen und hier somit ein therapeutischer Bedarf in der Patientenversorgung besteht, der medikamentös ausschließlich durch den Einsatz von Obeticholsäure gedeckt werden kann.

Aus dem Register der UK-PBC-Study Group wurde auf der Basis der biochemischen Variablen: AP (=ALP), Transaminasen (ALT wenn verfügbar, sonst AST), Bilirubin gesamt, Albumin sowie Thrombozytenzahl nach einem Jahr Therapie mit UDCA, ein Vorhersagemodell für den klinisch relevanten Endpunkt Tod auf Grund von Leberveränderungen bzw. Lebertransplantation entwickelt (36). Dieses – an einer europäischen Population entwickelte – Modell zeigt, wie sich die Prognose für Patienten mit einem guten versus schlechten Ansprechen auf UDCA verändert.

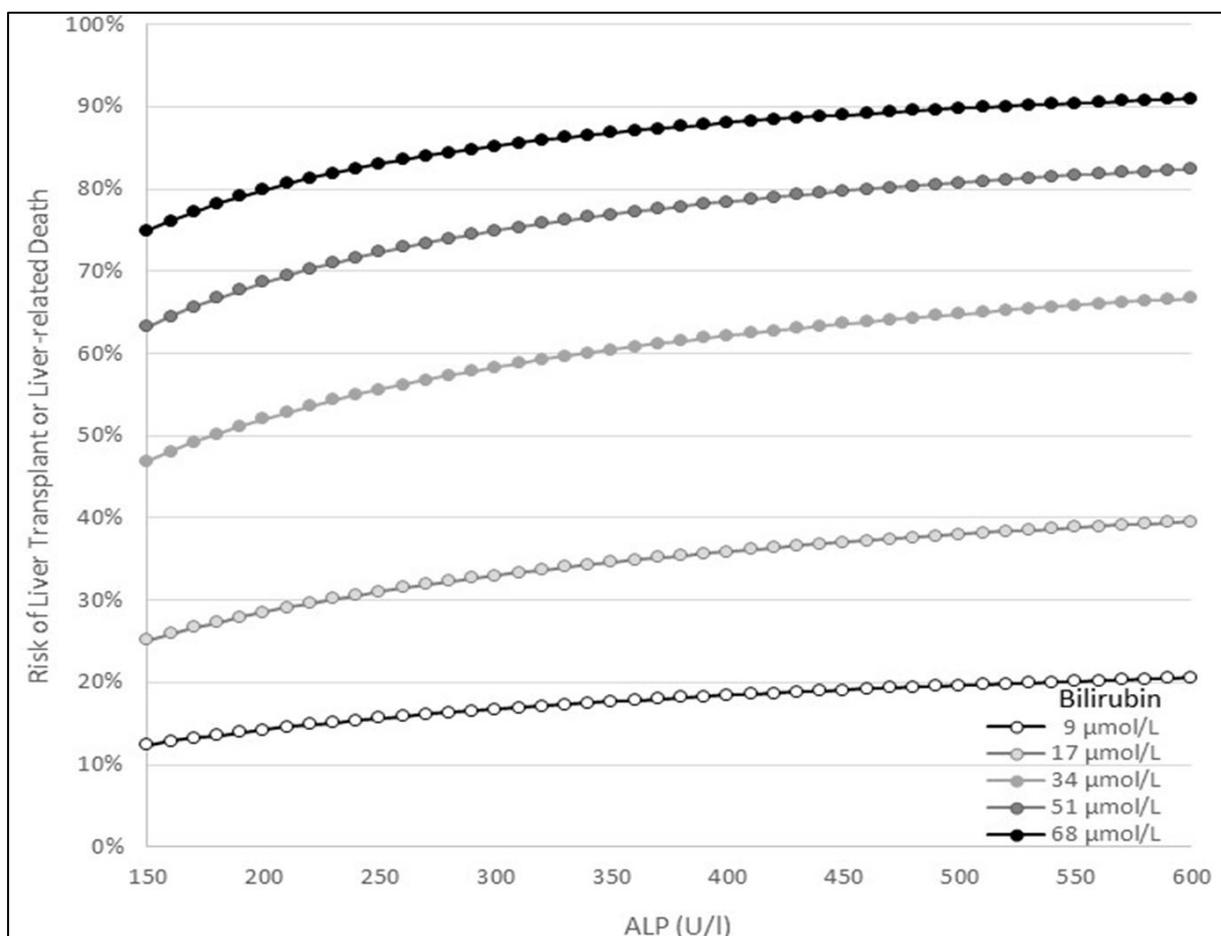


Abbildung 2: Simulation nach dem UK-PBC Vorhersagemodell für Tod auf Grund Leberveränderungen oder Lebertransplantation in 15 Jahren bei unterschiedlichen AP- und Bilirubin-Werten nach einem Jahr Therapie mit UDCA

Jeweils dargestellt bei Annahme von ALT=84 U/l, Albumin 40 g/l (1,143 des unteren Normwerts 35 g/l) sowie einer Plättchenzahl von $120 \times 10^9/l$. Es wird je nach Bilirubin in den Kurven für unterschiedliche AP jeweils das

15-Jahres Risiko für Tod auf Grund Leberveränderungen oder Lebertransplantation dargestellt. Der Normalwert für Gesamtbilirubin wird dabei $<18 \mu\text{mol/L}$ angegeben. Quelle: Intercept eigene Darstellung, basierend auf (36)

Neben der Vorhersage von Tod oder Lebertransplantation wurde anhand der UK-PBC-Kohorte zudem nachgewiesen, dass ein Nicht-Ansprechen nach 12 Monaten – unabhängig vom verwendeten Kriterium – ein erhöhtes Risiko für das Entstehen eines hepatozellulären Karzinoms bedeutet (7, 49). Insgesamt lässt sich aus UK-PBC ableiten, dass AP (und Bilirubin) valide Surrogate für Lebertransplantation und Leber-bedingte Mortalität bei PBC sind.

Aus der internationalen GLOBE-Kohorte ergeben sich bestätigende Ergebnisse (38): Das GLOBE-Vorhersagemodell bezieht sich auf den Endpunkt Tod, unabhängig von der Ursache, sowie Lebertransplantation. Auch der Zeitpunkt nach einem Jahr UDCA-Therapie, zu dem der Therapieeffekt bzw. das Ansprechen auf UDCA gut bestimmbar ist, wird dargestellt. Der GLOBE-Score beinhaltet das Alter bei Therapiestart sowie die biochemischen Variablen Bilirubin, AP, Albumin und Thrombozytenzahl (38). Mit einem Grenzwert von 0,30 hatten auf UDCA ansprechende Patienten nach einem Jahr eine Lebenserwartung, die der Normalbevölkerung entspricht: Das transplantationsfreie 5-, 10- bzw. 15-Jahresüberleben von UDCA-Ansprechern lag bei 98%, 92% bzw. 82% (38). Hingegen hatten nicht auf UDCA ansprechende Patienten (rund 40% aller Patienten in GLOBE) eine deutlich reduzierte Prognose: In der Gruppe oberhalb der 90sten Perzentile des GLOBE-Scores reduzierte sich bereits die transplantatfreie 5-Jahres Überlebensrate auf nur rund 46% (38). Diese Resultate erlauben die Schlussfolgerung, dass die biochemischen Kenngrößen, insbesondere AP, wie auch Bilirubin, valide Surrogate bei PBC sind, die Aussagen zu den patientenrelevanten Endpunkten leberbedingte Morbidität und Mortalität zulassen. Die folgende Abbildung 3 zeigt das Lebertransplantat-freie Überleben in Abhängigkeit vom GLOBE-Score.

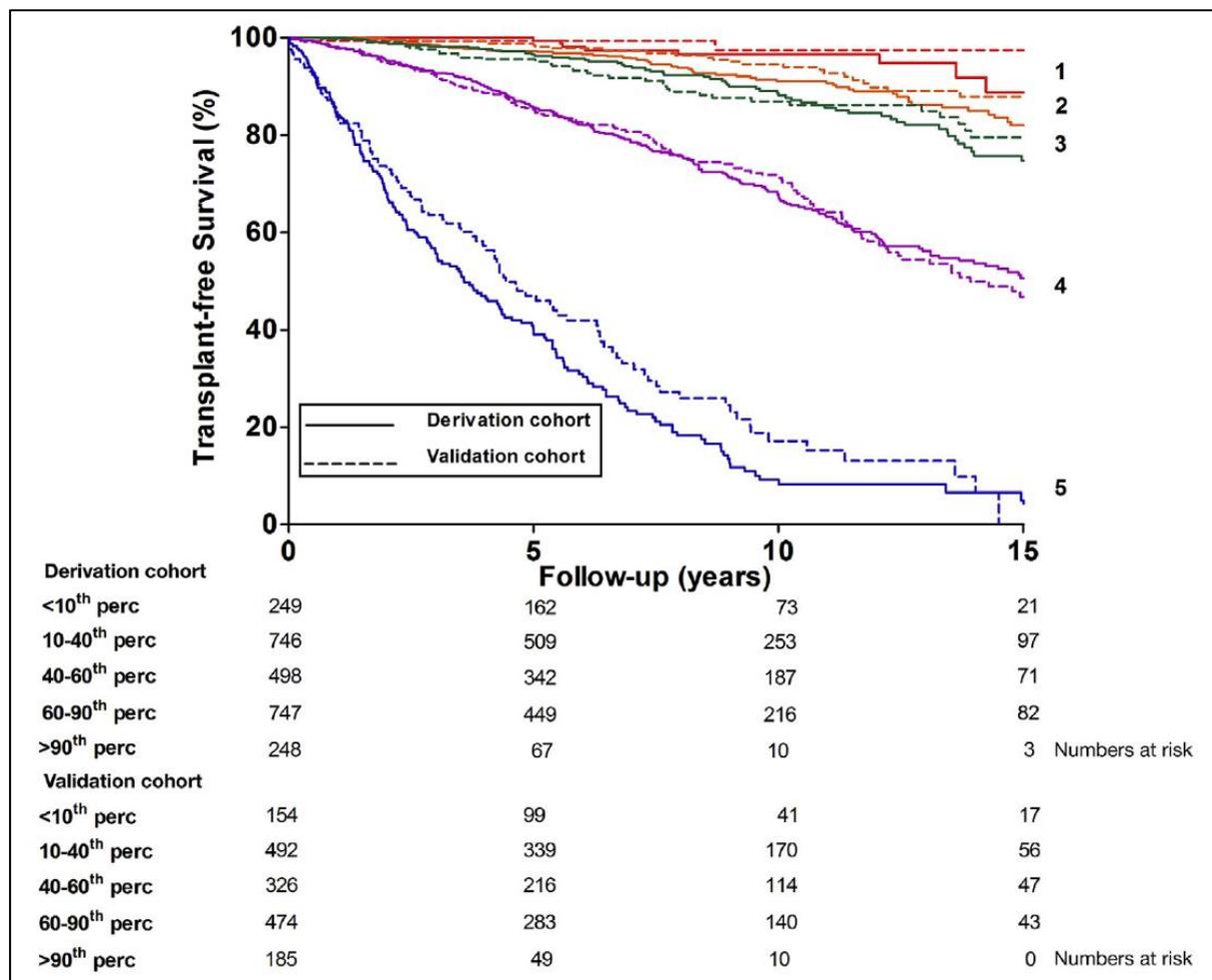


Abbildung 3: GLOBE Vorhersagemodell für Lebertransplantat-freies Überleben

Entnommen aus (38). Dargestellt sind 5 Risikogruppen entsprechend der Perzentile des GLOBE Scores: 1: <10te Perzentile, 2: 10te-40te Perzentile, 3: 40te-60te Perzentile, 4: 60te-90te Perzentile, 5: >90te Perzentile. Die gestrichelte Kurve gibt dabei jeweils die Ergebnisse der Validierungskohorte, die durchgezogene Kurve die Derivationskohorte an.

Bei den Patienten, die kein ausreichendes Ansprechen unter der einzig zugelassenen medikamentöse Therapie UDCA erreichen, besteht ein therapeutischer Bedarf, der erstmals durch Obeticholsäure gedeckt wird. Hinzu kommen wenige Patienten (siehe Abschnitt 3.2.4), die auf Grund von Unverträglichkeiten nicht mit UDCA behandelt werden können und daher bei der Festlegung der Prognosemodelle aus GLOBE und UK-PBC ausgeschlossen waren (36, 38).

Auch die EMA hat die AP als „indicator of disease progression“ anerkannt (7). Die FDA hat eine (Re-)Analyse der GLOBE Daten durchgeführt und kam einstimmig zu dem Schluss, dass die AP-Response als ausreichend valides Surrogat für die klinisch relevanten Endpunkte angesehen werden kann (34).

Hinsichtlich des therapeutischen Bedarfs ist zusätzlich zu berücksichtigen, dass die Lebertransplantation zwar grundsätzlich eine wirksame Therapieoption darstellt (3, 4, 9). Diese ist jedoch nicht nur medizinisch und in Bezug auf Kosten hin aufwändig, sondern mit dem Risiko für den Patienten verbunden, dass ein Wiederkehren der PBC in bis zu einem Drittel der Fälle beschrieben ist (50, 51). Hinzu kommt, dass wichtige Symptome der PBC wie Fatigue und kognitive Symptome nur teilweise verbessert werden (17). Lebertransplantationen sind zudem auf Grund der Knappheit an Spenderorganen in Deutschland limitiert.

Bei der PBC vergehen bis zur Entwicklung der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität oder Lebertransplantation in der Regel viele Jahre (siehe Abbildung 1). Entsprechend sind randomisierte kontrollierte Studien mit diesen Endpunkten kaum möglich ((52); siehe auch M4), so dass den bestehenden, umfangreichen Registern für PBC eine besondere Bedeutung zukommt, um die langfristige Krankheitsentwicklung und deren Beeinflussung durch Therapien zu beurteilen (34). In den beiden großen Registern UK-PBC und GLOBE konnte gezeigt werden, dass die biochemischen Kenngrößen AP und Bilirubin valide Surrogate für die PBC sind (siehe Modul 4). Obeticholsäure erreicht eine deutliche Reduktion dieser Kenngrößen in der gesamten Zielpopulation, namentlich bei denjenigen Patienten, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen oder UDCA nicht vertragen. Damit ist zu erwarten, dass durch Obeticholsäure das transplantationsfreie Langzeitüberleben dieser Patienten mit PBC verbessert wird.

Zusammenfassend spricht die einzig zugelassene medikamentöse Therapie UDCA bei einem Teil der Patienten mit PBC (je nach Kriterium 11% bis 52%) nicht ausreichend an. Bei einem kleinen Teil der Patienten (max. 3% (34)) besteht auch eine Unverträglichkeit auf UDCA. Für diese beiden Patientengruppen, die gegenüber auf UDCA ansprechenden Patienten eine signifikant schlechtere Prognose hinsichtlich transplantatfreien Überlebens (und hepatozelluläres Karzinom) aufweisen, besteht bisher keine zugelassene medikamentöse Therapieoption und damit ein klarer, ungedeckter therapeutischer Bedarf. Mit Obeticholsäure erhalten alle diese Patienten erstmals eine spezifisch zugelassene, wirksame Therapie (7).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Um eine umfassende Aussage zu Prävalenz und Inzidenz der seltenen Erkrankung PBC treffen zu können, wird basierend auf den folgenden 3 Ansätzen die Epidemiologie beschrieben:

- 1) Wissenschaftliche Literatur
- 2) Internationale Registerdaten
- 3) Versorgungsdaten für Deutschland

Ansatz 1) Wissenschaftliche Literatur

In einem 2012 veröffentlichten systematischen Review wurde die Epidemiologie der PBC basierend auf den weltweit verfügbaren Publikationen zusammengefasst (1). Die letzte Suche für dieses Review erfolgte im Januar 2011. In Ergänzung wurde deshalb eine systematische Update-Suche mit entsprechender Suchstrategie für PBC und Deutschland durchgeführt, Details siehe Abschnitt 3.2.6. Es wurden international 17 Veröffentlichungen zur PBC, aber keine für Deutschland relevante Publikation identifiziert (53).

Prävalenz der PBC

Es besteht je nach Land und Veröffentlichung eine weite Spanne der Prävalenz für PBC zwischen 1,91 und 40,2 pro 100.000 Einwohner. Spezifisch für Deutschland wurde keine Peer-Review-Publikation identifiziert (1, 53). In Veröffentlichungen, in denen die Prävalenz für mehrere Jahre berichtet wird, zeigt sich ein Anstieg im Verlauf der berichteten Jahre (1). Verschiedene Faktoren, basierend auf den möglichen Ursachen der PBC wie genetischen Komponenten und Umweltfaktoren (siehe Abschnitt 3.2.1), aber auch etwa Diagnostik und die Behandlungsmöglichkeit mit UDCA werden hierfür diskutiert (1, 54).

Inzidenz der PBC

Es besteht je nach Land und Veröffentlichung eine Spanne für die Inzidenz zwischen 0,33 und 5,8 pro 100.000 Einwohnern und Jahr. Spezifisch für Deutschland wurde keine Peer-Review-Veröffentlichung identifiziert (1, 53).

Ansatz 2) Internationale Registerdaten

Prävalenz

In Veröffentlichungen aus dem UK-PBC-Register wird eine Prävalenz von 30 pro 100.000 Einwohner (35) angegeben und es wird weiterhin geschätzt, dass 2.353 Patienten etwa 25% aller UK-Patienten ausmachen (35). Damit ergäbe sich eine Prävalenz von 9.412 Patienten für das Vereinigte Königreich bei einer Bevölkerungszahl von 64.308.261 (Quelle: <http://ec.europa.eu/eurostat/data/database>; Link überprüft 28.10.2016). In der UK-PBC-Registerkohorte sind etwa 90,6% der Patienten weiblich, und rund 80% der Patienten werden mit UDCA behandelt.

Auf Grund der nicht gesicherten Repräsentativität ist die UK-PBC-Kohorte jedoch nur sehr bedingt für Prävalenzschätzungen geeignet. Die Webseite der UK-PBC nennt eine Prävalenz von 35 pro 100.000 Einwohner sowie rund 20.000 Patienten für das Vereinigte Königreich, ohne die Quellen zu präzisieren (<http://www.uk-pbc.com/about/aboutpbc/epidemiology/>; Link überprüft 28.10.2016).

Auf Grund des internationalen Kohorten-Designs können aus GLOBE kaum Angaben zur Prävalenz der PBC in Deutschland abgeleitet werden. In einer Veröffentlichung zu GLOBE finden sich auch keine spezifischen Angaben zur Prävalenz (38). Gleiches gilt für die Website von GLOBE (www.globalpbc.com; Link überprüft 28.10.2016).

Inzidenz

Zur Inzidenz liefern weder das UK-PBC-Register, noch die Global-PBC-Study Group zusätzliche Erkenntnisse.

Ansatz 3) Versorgungsdaten für Deutschland

Es wurden zwei Analysen spezifisch zur Epidemiologie der PBC in Deutschland identifiziert: Eine Analyse des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (ZI;

Ansatz 3A), sowie eine auf Krankenkassendaten basierende PBC-spezifische Analyse (Ansatz 3B).

Prävalenz

3A) Analyse des ZI

In einer 2015 veröffentlichten Analyse des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (ZI) wird unter anderem die PBC mit aufgeführt (ICD K74.3). Als durchschnittliche Prävalenz für die Datenjahre 2008-2011 wird dabei 17,48 je 100.000 Versicherte für Deutschland angegeben (55).

3B) Analyse von Krankenkassendaten

Zusätzlich erfolgte 2015 eine spezifische Analyse von Krankenkassendaten zur epidemiologischen Fragestellung bei der PBC (56). Insgesamt wurden rund 5 Millionen pseudonymisierte Versichertenverläufe mit mindestens 2-jähriger, durchgängiger Kassenzugehörigkeit im Datenjahr 2013 analysiert. Das Durchschnittsalter der Patienten mit PBC lag bei 58 Jahren, die detaillierte Verteilung ist in der folgenden Abbildung 4 dargestellt. Von den in der Stichprobe insgesamt identifizierten 1.098 Patienten mit PBC waren 909, d.h. 83% Frauen. Es erfolgt eine alters- und geschlechtsadjustierte Hochrechnung auf die gesamte GKV; zu der Methodik siehe (56). Nach Adjustierung ist von einer Repräsentativität für Deutschland auf Basis der in der gesetzlichen Krankenversicherung Versicherten (KM6-Statistik) auszugehen. Für die extrapolierte Prävalenz ergaben sich 20.724 GKV-Versicherte für Deutschland. Das sind bei 70,290 Millionen GKV-Versicherten (siehe Abschnitt 3.2.4) etwa 29,5 PBC-Patienten pro 100.000 Einwohner. Im Gegensatz zur Analyse des ZI aus den Jahren bis 2011 wurde das aktuellere Datenjahr 2013 genutzt, was die beobachteten Unterschiede bereits teilweise erklärt. Zusätzlich wurde nicht wie vom ZI – begrenzt auf den ambulanten Bereich – das „M2Q“-Kriterium (d.h. Diagnose in mindestens 2 Quartalen eines Jahres), sondern als Identifikationskriterium eine einmalige ambulante oder stationäre PBC-Diagnose angewendet. Die Berücksichtigung aller Patienten erklärt im Vergleich zum rein ambulanten „M2Q“-Ansatz des ZI die um rund ein Viertel höhere Patientenzahl (56), siehe auch Abbildung 5.

Einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass jede Analyse von Krankenkassendaten abhängig von der zu Grunde liegenden Datenqualität ist. Dies betrifft insbesondere die korrekte Diagnoseverschlüsselung, gerade bei ambulanten Diagnosen. Für die relevante Diagnose „K74.3“ besteht zwar eine ausschließliche Zuordnung zur PBC, dennoch sind theoretisch Fehlkodierungen nicht auszuschließen.

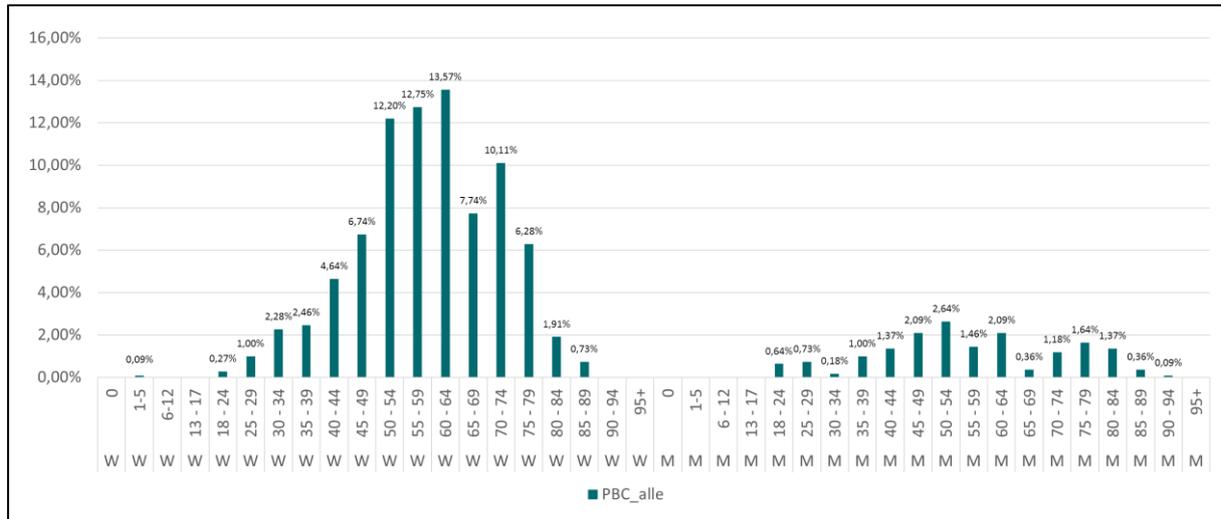


Abbildung 4: Altersverteilung von PBC-Patienten in Deutschland

W: weiblich; M: männlich; jeweils Altersgruppen in Jahren. Alters- und geschlechtsadjustierte Hochrechnung auf der Basis einer GKV-Stichprobe. Quelle: aus (56)

Inzidenz

Zur Inzidenz liefern beide Ansätze mit Versorgungsdaten für Deutschland keine zusätzlichen Erkenntnisse.

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

Sowohl in der Literatur (1) als auch aus den Versorgungsdaten für Deutschland ist mit einer steigenden Prävalenz zu rechnen. So weist die Analyse des ZI für die Jahre 2008 bis 2011 steigende Prävalenzen von 15,47, 16,46, 17,82 und 20,19 pro 100.000 Einwohner aus (55), während mit Krankenkassendaten aus dem Jahr 2013 eine Prävalenz von 29,48 pro 100.000 Einwohner ermittelt wurde (56). Würde man hiervon aus Vergleichbarkeitsgründen nur die etwa 77% berücksichtigen, die ambulant mittels „M2Q“-Kriterium erfasst wurden, so ergäbe sich eine Prävalenz von 22,72 pro 100.000 Einwohner. Die folgende Abbildung fasst die bisher beobachtete Entwicklung für Deutschland zusammen.

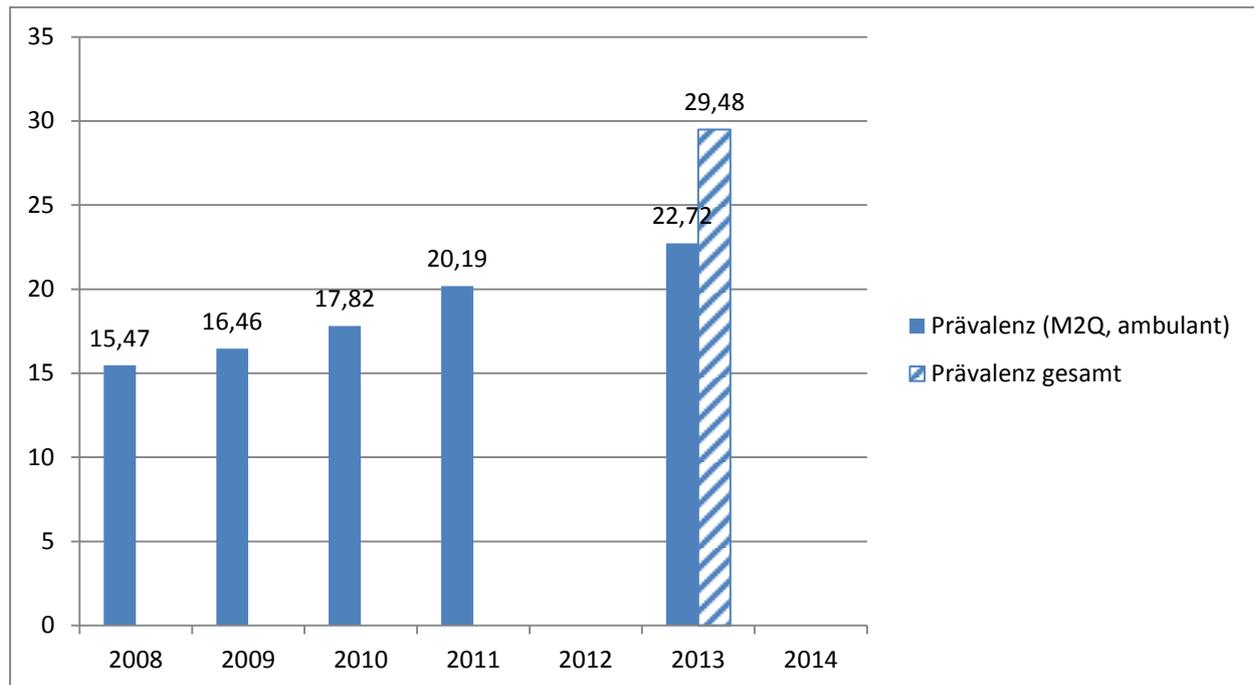


Abbildung 5: Entwicklung der Prävalenz der PBC in Deutschland

Dargestellt ist die Prävalenz je 100.000 Einwohner basierend auf der Analyse des ZI für die Jahre 2008 bis 2011 (55) und basierend auf der durchgeführten Krankenkassenanalyse für das Jahr 2013 (56). Für das Jahr 2013 erfolgt die Darstellung vergleichend sowohl nach der Methodik analog des ZI („M2Q, ambulant“) als auch „gesamt“, wie in (56).

Mittels linearer Regression ergibt sich aus den Daten der „M2Q“-Prävalenz über die Jahre 2008 bis 2013 (durchgezogene Säulen in Abbildung 5) eine standardisierte Steigerung der Prävalenz von 1,349 pro Jahr bei einer Anpassungsgüte der linearen Regression von R^2 (korrigiert) von 0,98. Es wurde im Weiteren davon ausgegangen, dass die für das Jahr 2013 beobachtete „gesamte“ Prävalenz von 29,48 pro 100.000 Einwohner (56) sich entsprechend im Zeitverlauf weiter erhöht. Als Anzahl der GKV-Versicherten in Deutschland wurden 70.290.000 Versicherte angenommen (siehe Abschnitt 3.2.4). Wegen Periodenüberlappung bei der Analyse wurden die auf der Basis des Jahres 2013 ermittelten Daten auch für 2014 als zutreffend angenommen. Es ergibt sich eine Prävalenz für 2013/2014 von insgesamt 20.736 GKV-Patienten mit PBC (56).

Auf Grundlage der Regressionsanalyse und der für das Jahr 2013 beobachteten Gesamtprävalenz ergibt sich die in der folgenden Zusatztabelle 3-D dargestellte, erwartete Entwicklung:

Zusatztable 3-D: Erwartete Entwicklung der Patientenzahl in der GKV mit PBC in Deutschland bis 2021

Jahr	Prävalenz pro 100.000 Einwohner	Prävalenz von GKV-Patienten mit PBC in Deutschland¹	GKV-Patientenzunahme pro Jahr
2013/2014 (beobachtet)	29,48	20.736	-
2015	30,85	21.684	949
2016	32,20	22.633	949
2017	33,55	23.582	949
2018	34,90	24.531	949
2019	36,25	25.480	949
2020	37,60	26.429	949
2021	38,95	27.378	949

¹ Zur Berechnung der GKV-Patientenzahl wurde die Prävalenz mit der Anzahl der GKV-Versicherten in Deutschland (70,290 Millionen) multipliziert.
Es erfolgt keine Angabe eines Konfidenzintervalls, da die Zahlen auf einer alters- und geschlechtsadjustierten Hochrechnung von GKV Versichertendaten beruhen.

Für die Inzidenz liegen nur aus dem Literaturansatz internationale Daten vor, die zwischen 0,33 und 5,8 pro 100.000 Einwohner und Jahr angegeben werden (1, 53). Mit diesen Zahlen errechnen sich für Deutschland zwischen 232 und 4.077 neue GKV-Patienten pro Jahr. Die in Zusatztable 3-D gezeigte Patientenzunahme pro Jahr von 949 Patienten ist hiermit unter Berücksichtigung des langjährigen chronischen Verlaufs der PBC gut vereinbar.

Hingegen ist die Anzahl der Krankenhausbehandlungen mit der Diagnose PBC (K74.3) über die letzten Jahre stabil:

Zusatztable 3-E: Krankenhausfälle in Deutschland mit PBC im Zeitverlauf

Jahre	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Absolute Fallzahl für Deutschland für K74.3 Primäre biliäre Zirrhose:											
insgesamt	1.451	1.406	1.389	1.416	1.209	1.178	1.214	1.334	1.292	1.372	1.279
männlich	222	205	189	192	196	234	208	238	214	258	216
weiblich	1.229	1.201	1.200	1.224	1.013	944	1.006	1.096	1.078	1.114	1.063
Kurzlieger (1 bis 3 Tage)	558	503	534	619	491	499	523	589	571	615	585
Stunden- fälle	33	30	15	12	9	9	11	21	18	5	11
Durch- schnittliche Verweil- dauer (in Tagen)	8,2	9,4	9,1	8,6	8,8	8,3	8,3	8,1	7,7	7,5	8,1

Quelle: Gesundheitsberichtserstattung des Bundes, Diagnosedaten der Krankenhäuser (57)

Angesichts der im Zeitverlauf stabilen Zahl von Krankenhausfällen erscheint die in Zusatztable 3-D dargestellte, erwartete Fallzahlentwicklung für PBC eher als Überschätzung denn als Unterschätzung der Entwicklung, auch wenn die ambulanten PBC-Fälle nicht unbedingt mit der stationären Fallzahl korrelieren müssen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Für die Behandlung der primären biliären Cholangitis in Verbindung mit Ursodesoxycholsäure (UDCA) bei Erwachsenen, die unzureichend auf UDCA ansprechen	6.841 Patienten (2.252 bis 11.429)	5.952 Patienten (1.959 bis 9.945)
Für die Behandlung der primären biliären Cholangitis als Monotherapie bei Erwachsenen, die UDCA nicht tolerieren können	611 Patienten (208 bis 1.015)	532 Patienten (181 bis 883)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Anzahl der erwachsenen GKV-Patienten in der Zielpopulation, die grundsätzlich für die Behandlung mit Obeticholsäure geeignet ist, wurde folgendermaßen abgeleitet:

Die Zielpopulation gemäß Fachinformation besteht für Obeticholsäure bei Patienten mit einer PBC (39) (siehe auch Abschnitt 3.2.1 und Abschnitt 3.1)

- a) in Verbindung mit Ursodesoxycholsäure (UDCA) bei Erwachsenen, die unzureichend auf UDCA ansprechen, oder
- b) als Monotherapie bei Erwachsenen, die UDCA nicht tolerieren können.

Wie in Abschnitt 3.2.3 wird basierend auf drei Ansätzen die Größe der Zielpopulation hergeleitet: 1) Wissenschaftliche Literatur, 2) Internationalen Registerdaten sowie 3) Versorgungsdaten für Deutschland. Am Ende dieses Abschnitts erfolgt die Informationssynthese der drei Ansätze.

Ansatz 1) Wissenschaftliche Literatur

Es bestehen in der Literatur verschiedene Kriterien, um ein Ansprechen auf eine Therapie zu definieren. Diese sind in Zusatztable 3-C zusammengefasst dargestellt. In der jeweiligen Literatur werden je nach Kriterium zwischen 11% (Mayo I) und 52% (Paris II) der mit UDCA therapierten Patienten als nicht ausreichend ansprechend („Non-Responder“) definiert (siehe Zusatztable 3-C).

Die medizinischen Leitlinien nennen bzgl. des Ansprechens auf bzw. der Unverträglichkeit von UDCA:

- Bei 35% bis 55% der behandelten PBC-Patienten Normalisierung der biochemischen Leberwerte unter UDCA bei nur „minimalen“ Nebenwirkungen durch UDCA (4)
- In der EASL-Leitlinie findet sich keine spezifische Aussage zu „suboptimal response“ (3)

Auch beim National Institute for Health Research (NIHR) und NICE finden sich keine quantitativen Aussagen zu Nebenwirkungen (9, 41). Bei UDCA werden als Nebenwirkungen geringe Gewichtszunahme (2,3kg) sowie Diarrhö, Nausea, Erbrechen und Haarverdünnung genannt (9).

In narrativen Übersichtsarbeiten fehlt häufig eine Quantifizierung des Anteils nicht ausreichend ansprechender Patienten unter UDCA. Eine aktuelle Arbeit gibt jedoch etwa 40% der mit UDCA behandelten PBC-Patienten an (58). Zur Frage der Anzahl mit UDCA therapierter Patienten unter allen Patienten finden sich ebenfalls nur wenige Zahlen in der Literatur. Grundsätzlich wird eine Therapie mit UDCA bei allen Patienten empfohlen (3, 4, 9, 41).

Die Fachinformationen zu UDCA geben keine quantitativen Daten zum Ansprechen. Hinsichtlich der Gegenanzeigen werden unter Ziff. 4.3 der Fachinformation von UDCA für Erwachsene aufgeführt (59):

- akute Entzündungen der Gallenblase und der Gallenwege,
- Verschluss der Gallenwege (Choledochus- oder Zystikusverschluss),
- häufig vorkommende Gallenkoliken,
- röntgendichte, kalzifizierte Gallensteine,
- eingeschränkte Kontraktionsfähigkeit der Gallenblase,
- Überempfindlichkeit gegenüber Gallensäuren oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Unter 4.8. der Fachinformation von UDCA (59) wird bei den Nebenwirkungen auf eine sehr seltene Verkalkung von Gallensteinen sowie eine Dekompensation der Leberzirrhose im fortgeschrittenen Krankheitsstadium der PBC hingewiesen. Eine im Rahmen eines Zulassungsverfahrens 2014 für UDCA in der EU erstellte Literaturübersicht ergab auch keine abweichenden Erkenntnisse (60).

In der randomisierten, prospektiven Phase-III-Studie mit Obeticholsäure (POISE-Studie; 747-301, NCT 01473524) waren in den eingeschlossenen Studienarmen n=133 Patienten (n=65+68; siehe Modul 4) mit der Kombinationstherapie aus UDCA und Obeticholsäure sowie 10 Patienten (n=5+5; siehe Modul 4) unter der Monotherapie mit Obeticholsäure behandelt worden. In POISE waren somit 10 Patienten UDCA-unverträglich und erhielten deshalb eine Monotherapie mit Obeticholsäure. Die 133 Patienten, die in der POISE-Studie mit der Kombinationstherapie aus UDCA und Obeticholsäure behandelt wurden, hatten zu Studienbeginn nicht ausreichend auf UDCA alleine angesprochen. Ausgehend von Nichtansprecher-Raten zwischen 11% bis 52% aller PBC-Patienten (siehe Zusatztable 3-C) ergibt sich mit dem Verhältnis 10/133 ein Anteil von 0,8%-3,9% an UDCA-unverträglichen Patienten aus POISE ($10/133 \cdot 11\%$) bzw. $10/133 \cdot 52\%$).

Insgesamt ist auf der Basis der veröffentlichten Literatur von einem nicht ausreichenden Ansprechen auf UDCA in 11% bis 52% der Patienten auszugehen. Die große Spanne ist insbesondere durch die unterschiedlichen Kriterien und Validierungsendpunkte bedingt (siehe Zusatztable 3-C). Eine Unverträglichkeit von UDCA wird bei PBC in der Literatur nur selten benannt, und kann grundsätzlich nicht gesichert anhand von Literatur oder Leitlinien quantifiziert werden. Aus POISE ergeben sich 0,8% bis 3,9% an UDCA-unverträglichen Patienten. Expertenmeinungen gehen von einer UDCA-Unverträglichkeit bei nur rund 1-2%

der Patienten aus. Basierend hierauf wurden maximal 3% Unverträglichkeit angenommen (34, 61).

Ansatz 2) Internationale Registerdaten

In einer ersten Veröffentlichung der Daten aus dem UK-PBC Register wird ein Ansprechen auf UDCA von 79% bis 80% der Patienten, je nach verwendetem Kriterium, angegeben (35). In dieser Kohorte erhielten insgesamt 20% überhaupt kein UDCA (470/2.353). Eine aktuellere Analyse des UK-PBC Registers schließt 857 von 4.022, d.h. 21,3% der PBC-Patienten aus, da diese <12 Monate mit UDCA behandelt wurden oder eine Behandlung beendet haben (36). Die Ursachen hierfür sind unklar (z.B. Adhärenz usw.). Dennoch können diese Zahlen helfen, die Obergrenze für die Gruppe von Patienten mit einer UDCA-Unverträglichkeit (keine Therapie aus verschiedenen Gründen) abzuleiten. Der aus der UK-PBC entwickelte Risikoscore ermittelt ein individuelles 5-/10-/15- Jahresrisiko und sieht keine Ansprechensdefinition vor (36).

In der Veröffentlichung zu GLOBE sind in der Kohorte nur UDCA-behandelte Patienten eingeschlossen (38), so dass keine Aussage über Unverträglichkeit möglich ist. Auch der GLOBE-Score zielt primär auf eine quantitative Risikoabschätzung bei PBC ab und gibt einen Schwellenwert von $>0,30$ für nicht ausreichendes Ansprechen an. In der Ableitungskohorte waren 1.493 Patienten Ansprecher und 995 Patienten Nicht-Ansprecher, so dass sich 40% als Nicht-Ansprecher-Rate ergeben (siehe Supplementary Table 4 in (38)). Für einen 5-Jahres Verlauf wurden so 220 Nicht-Ansprecher und im 10 Jahres-Verlauf 409 Nicht-Ansprecher mittels dieses Grenzwerts in der Validierungs-Kohorte von 1.631 Patienten identifiziert (38). Damit ergeben sich 13,5% bzw. 25% Nicht-Ansprecher.

Insgesamt ergeben sich aus den veröffentlichten Registerdaten zwischen 13,5% und 40% der Patienten mit nicht ausreichendem Ansprechen. Maximal 21,3% der PBC-Patienten wurden wegen verschiedener Gründe – einschließlich Unverträglichkeit von UDCA – aus den Analysen ausgeschlossen.

Ansatz 3) Versorgungsdaten für Deutschland

Die Analyse des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (ZI) liefert keine Daten zur Arzneimitteltherapie oder zur Frage bzgl. Nicht-/Ansprechen bzw. Unverträglichkeit auf UDCA-Therapie (55).

In der spezifischen Analyse von Krankenkassendaten zu PBC (56) wurden die Fragestellungen Ansprechen und Unverträglichkeit unter UDCA untersucht. Insgesamt wurden in der Stichprobe 1.098 Patienten mit PBC identifiziert. Hiervon erhielten 84,5% (928 Patienten) eine UDCA-Therapie, was mit den Zahlen aus dem UK-PBC Register gut vereinbar ist (35). Entsprechend wurden gemäß der Kassendaten 15,5% der Patienten mit der ICD K74.3 (eindeutig für die PBC) nicht mit UDCA therapiert.

Um den Anteil von Patienten mit Unverträglichkeit genauer zu fassen, wurden alle Patienten identifiziert, die eine PBC (ICD K74.3) sowie mindestens eine Verordnung von UDCA erhielten (928 Patienten). Hiervon wurden diejenigen Patienten als „unverträglich“ klassifiziert, die maximal zwei Verordnungen von UDCA erhielten (n=109, 11,7%). Im Beobachtungszeitraum wurden „randständige“ Patienten (n=27, 2,9%) ausgeschlossen: Diese konnten auf Grund von Periodeneffekten nicht mehr als zwei Verordnungen erhalten, da sie keine genügend lange Beobachtungszeit aufweisen. Somit ergeben sich 8,8% Patienten (n=82) mit Abbruch einer UDCA-Therapie (aus allen Gründen). Davon erhielten n=52 Patienten, d.h. 5,6% aller Patienten maximal eine UDCA-Verordnung. Von allen identifizierten Patienten mit PBC-Diagnose (n=1.098) liegt der Anteil UDCA-unverträglicher Patienten bzw. Patienten mit einem Abbruch einer begonnenen UDCA Therapie damit zwischen 4,7% (52/1.098) und 7,5% (82/1.098), je nachdem, ob eine oder zwei Verordnungen als Grenze verwendet werden.

Für die Charakterisierung des Nicht-Ansprechens erfolgte die Annahme, dass diese Patienten weiter engmaschig insbesondere hinsichtlich der Leberwerte kontrolliert werden, aber nach mehreren Verschreibungen von UDCA dennoch die Therapie beendet wird, da sich kein Effekt einstellt. Es ist bekannt, dass mindestens 6 Monate notwendig sind, um eine Aussage über das Ansprechen unter UDCA machen zu können (siehe auch Zusatztabelle 3-C) (3, 4). Die AP ist über nahezu alle Therapieverlaufs- und Diagnosekriterien der bedeutsamste Biomarker, der – auf Basis der Empfehlung der Leitlinien (3, 4) – zur Verwendung hinsichtlich der Einordnung schon ab dem frühen Krankheitsverlauf bei PBC verwendet wird. Deshalb wurden aus den Patienten, die in der Stichprobe mittels Labor kontrolliert wurden (n=645 Versicherte mit UDCA und abgerechneten Laborkontrollen), diejenigen Patienten identifiziert, die

- einer engmaschigen Laborkontrolle unterlagen (mindestens 3 AP-Werte über 2 Jahre), n=252
- und die mindestens 4-6 zusammenhängende Verordnungsmonate mit dem ATC-Code von UDCA (A05AA02) aufwiesen,
- danach aber keine weitere UDCA-Verordnung erhielten, wobei jeweils ein enger zeitlicher Zusammenhang zwischen letzter UDCA-Verordnung und letzter Laboruntersuchung dokumentiert werden konnte.

Ebenfalls wurden „randständige“ Patienten im Beobachtungszeitraum von der Analyse ausgeschlossen (n=33 Versicherte, 3,6% aller UDCA-therapierten Patienten). Es ergeben sich

so 132 Versicherte, die vermutlich auf Grund von Unwirksamkeit der UDCA-Therapie keine weitere UDCA-Verordnung erhielten. Das sind 14,2% aller UDCA-therapierten Patienten (132/928) bzw. 20,5% der UDCA-Patienten mit abgerechneten Laborkontrollen (132/645).

Für Patienten mit einer UDCA-Unverträglichkeit ergäbe sich eine Spanne zwischen 5,6% und 8,8% aller mit UDCA-therapierten Patienten, bzw. 4,7% bis 7,5% aller Patienten mit PBC. Dabei sind die Einschränkungen des gewählten Ansatzes zu berücksichtigen: Eine UDCA-Unverträglichkeit lässt sich nur sehr eingeschränkt quantifizieren, da die Abbruchgründe begonnener UDCA-Therapien nicht bekannt sind.

Informationssynthese der Ansätze 1) bis 3)

Die nachfolgende Zusatztabelle 3-F fasst die Ergebnisse der verschiedenen Ansätze zusammen und leitet daraus die Spannen zur Beschreibung der Unsicherheit für die Zielpopulation ab. Es wurden grundsätzlich immer die Spannen aus allen Ansätzen verwendet, außer für den Anteil der UDCA-unverträglichen Patienten, da hier lediglich die Literaturdaten ausreichend verlässlich erscheinen.

Zusatztable 3-F: Überblick des Anteils der Zielpopulation an den PBC bzw. UDCA-Patienten (Ansätze 1 bis 3)

Bezeichnung der Population	Ansatz 1) Literatur	Ansatz 2) internationale Registerdaten	Ansatz 3) Versorgungsdaten für Deutschland	Verwendete Spanne
1) Anteil nicht mit UDCA therapierter Patienten an allen PBC-Patienten	k.A.	20,0% bis 21,3%	15,5%-	15,5%-21,3%
2) Anteil nicht ausreichend auf UDCA ansprechender Patienten von allen UDCA therapierten Patienten	11% bis 52%	13,5% bis 40,0%	14,2% bis 20,5%	11%-52%
3) Anteil der auf UDCA unverträglichen Patienten an allen PBC-Patienten	Expertenmeinung 1 - 2 % Phase III Studie POISE 0,8%- 3,9% ¹	k.A., [maximal aber 20,0% bis 21,3% ohne Therapie] ²	[4,7% bis 7,5% maximal; verschiedene Abbruchgründe] ²	0,8%-3,9% ²
k.A. Keine Angabe				
¹ In POISE waren 10 Patienten UDCA-unverträglich und 133 Patienten nicht ausreichend auf UDCA ansprechend. Ausgehend von den 11% bis 52% Patienten (Population 2, Ansatz 1) wurde mit dem Verhältnis 10/133 der Anteil der UDCA-unverträglichen Patienten errechnet.				
² Für die Spanne wurde nur Ansatz 1 zu Grunde gelegt, da die internationalen Registerdaten (Ansatz 2) auf der Basis der UK-PBC nicht spezifisch Unverträglichkeit betrachtet haben und somit nur eine maximale Obergrenze als Summe von – aus verschiedenen Gründen nicht mit UDCA therapierten – Patienten angeben. Die Versorgungsdaten für Deutschland (Ansatz 3) liefern ebenfalls nur eine Summe von Patienten mit einem Abbruch einer UDCA-Therapie aus verschiedenen Gründen.				

Berechnung der Zielpopulation für die GKV

Die Berechnung der Zielpopulation für die GKV erfolgte basierend auf den nachstehenden Daten:

- 1) Es wurden 22.633 GKV-Patienten für Deutschland im Jahr 2016 zu Grunde gelegt (siehe Zusatztabelle 3-D). Dabei erfolgt keine Angabe einer Spanne, da diese Zahl auf einer alters- und geschlechtsadjustierten Hochrechnung für Deutschland (entsprechend der KM6; (56)) beruht.

Als einzige für Deutschland spezifische Schätzung wurde diese Prävalenzschätzung den anderen Ansätzen vorgezogen, die zwischen 1,91 und 40,2 pro 100.000 Einwohner (Ansatz 1) und zwischen 14,64 und 35 pro 100.000 Einwohner (Ansatz 2) annehmen (siehe Abschnitt 3.2.3). Bei einer Bevölkerung von 80,780 Millionen Einwohnern entspricht dies zwischen 1.543 und 32.474, bzw. zwischen 11.826 und 28.273 Patienten mit PBC. Für die GKV (70,290 Millionen Versicherte) ergäben sich zwischen 1.343 und 28.257, bzw. zwischen 10.290 und 24.602 Patienten mit PBC. Die berücksichtigten 22.633 GKV-Patienten, basierend auf einer deutschen, KM6-analogen hochgerechneten GKV Stichprobe, liegen somit im oberen Bereich der sich aus den anderen Ansätzen ergebenden Spannen.

- 2) Die Zahl der nicht auf UDCA ansprechenden Patienten ergibt sich aus dem Anteil der mit UDCA therapierten Patienten (Nr. 1 Zusatztabelle 3-F) und dem Anteil der nicht auf UDCA ausreichend ansprechenden Patienten (Nr. 2 Zusatztabelle 3-F). Somit folgt eine Spanne von $(1-21,3\%)*11\%*22.633=1.959$ Patienten bis $(1-15,5\%)*52\%*22.633=9.945$ Patienten.
- 3) Die Zahl der UDCA-unverträglichen Patienten errechnet sich direkt aus dem Anteil der Patienten mit UDCA-Unverträglichkeit unter allen PBC-Patienten, d.h. aus Nr. 3 Zusatztabelle 3-F. Es ergeben sich: $0,8\%*22.633=181$ Patienten bis $3,9\%*22.633=883$ Patienten.

Für die anzugebenden Punktschätzer bei der Zielpopulation wurden jeweils die Mittelwerte der resultierenden Intervalle verwendet. Da bereits mit der GKV-Population kalkuliert wurde, erfolgte für die Darstellung der deutschen Gesamtpopulation eine Hochrechnung anhand der Populationszahlen (70,290 Millionen GKV-Versicherte und 80,780 Millionen Einwohner).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kombinationstherapie Obeticholsäure+UDCA	Patienten mit PBC in Kombination mit UDCA bei Erwachsenen, die unzureichend auf UDCA ansprechen	beträchtlich	5.952 Patienten (1.959 bis 9.945)
Monotherapie Obeticholsäure	Patienten mit PBC als Monotherapie bei Erwachsenen, die UDCA nicht vertragen	nicht quantifizierbar	532 Patienten (181 bis 883)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ergibt sich aus den Angaben für die Zielpopulation. Auf Grund der in Abschnitt 3.2.4 und 3.1.1 dargestellten Daten zur Zielpopulation, der Größe der jeweiligen Patientenpopulation sowie der Beschreibung des Zusatznutzens und der Angabe der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen in Modul 4A wurde der Zusatznutzen von Obeticholsäure für die in Tabelle 3-2 genannten Patientengruppen bestimmt.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Ziel der Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt war es, publizierte Angaben zur Beschreibung der Erkrankung, der Behandlung, zum medizinischen Bedarf und zu der relevanten Patientenpopulation zu identifizieren.

Zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Erwachsene Patienten mit primärer biliärer Cirrhose (PBC)“ durchgeführt. Die Recherche erfolgte am 01.02.2016. Es erfolgte eine Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten in den Datenbanken Medline und Embase (Ovid Oberfläche). Weiterhin erfolgte eine Suche in der Cochrane Library sowie nach Leitlinien in den Datenbanken Medline und Embase. Die relevanten nationalen und internationalen Leitliniendatenbanken wurden ebenfalls durchsucht, siehe im Detail den Ergebnisbericht der Suche vom 02.02.2016 (62). Insgesamt wurden so drei für Deutschland anwendbare Leitlinien identifiziert (3, 4, 63). Die Einschlusskriterien, Suchstrategie in den entsprechenden Datenbanken sowie Flussdiagramme und Extraktion der Leitlinien finden sich im Modul 5 (62). Unstrukturierte Update-Suchen erfolgten am 17.10.2016 in PubMed und Embase, ohne dass neue Treffer identifiziert wurden.

Spezifische Informationen zu einzelnen Wirkstoffen wurden aus den jeweiligen aktuellen Fachinformationen und aus den in medizinischen Datenbanken verfügbaren Reviews und

Übersichtsarbeiten entnommen. In Deutschland zugelassene Wirkstoffe im Anwendungsgebiet der PBC wurden, neben der Leitliniensuche und Aussagen der EMA, zusätzlich über die AMIS-Datenbank des Deutschen Instituts für medizinische Dokumentation (DIMDI) ermittelt (www.dimdi.de; Datenbank identisch zu www.pharmnetbund.de). Hierzu wurde über die DIMDI Datenbank im Feld „Anwendungsgebiete“ nach „biliär* Zirrh*“, „biliär* Cirrh*“ sowie „PBC“ am 30.12.2015 und 17.02.2016 durchsucht. Es ergaben sich jeweils insgesamt 23 Treffer, die alle als Wirkstoff UDCA enthalten (42). Die verwendeten Fachinformationen wurden von der Website www.fachinfo.de heruntergeladen.

Für die Beschreibung der Erkrankung wurde primär auf die identifizierten europäischen und amerikanischen Leitlinien sowie Peer-Review-Übersichtsarbeiten zurückgegriffen. Da der therapeutische Bedarf insbesondere auf den fehlenden therapeutischen Alternativen bei nicht ausreichendem Ansprechen auf eine primäre Therapie mit UDCA zurückgeht, wurde ausgehend von den Übersichtsarbeiten anhand der Primärquellen das Ansprechen (die „Response“) näher charakterisiert.

Zur Epidemiologie und Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurden drei Ansätze verfolgt: 1) Suche nach Literaturdaten, 2) Nutzung von internationalen Registerdaten sowie 3) die Verwendung von Versorgungsdaten für Deutschland. Die Literaturdaten beruhen dabei (neben bereits in den vorherigen Abschnitten identifizierter Literatur) auf einem publizierten systematischen Review zur Epidemiologie (1). Es erfolgte am 11.02.2016 eine systematische Suche zur Epidemiologie in den Datenbanken Medline und EMBASE, mittels kombinierter Suche in der Ovid-Oberfläche (53). Am 17.10.2016 erfolgte eine Update-Recherche, wobei für Deutschland keine neuen Publikationen identifiziert wurden. Für die Darstellung der identifizierten Register zu PBC wurden Veröffentlichungen in Medline unter dem jeweiligen Namen des Registers sowie die auf den jeweiligen Website der Register (www.uk-pbc.com und www.globalpbc.com) aufgeführten Veröffentlichungen herangezogen.

Zur Ermittlung von für Deutschland spezifischen Versorgungsdaten wurde zum einen nach für Deutschland gültigen und aktuellen Publikationen gesucht. Veröffentlichungen in Medline und Embase wurden bereits im Rahmen der Suche nach wissenschaftlicher Literatur zur Epidemiologie abgedeckt (1, 53). Zum anderen wurden die Internetseiten des statistischen Bundesamtes bzw. die Gesundheitsberichterstattung des Bundes (<https://www.gbe-bund.de>) aufgesucht und die Daten der Krankenhausfälle identifiziert (57). Die spezifischen Seiten relevanter Institutionen wurden zusätzlich durchsucht. In der Rangfolge wurde analog zur Hierarchie der evidenzbasierten Medizin von nationalen, offiziellen Quellen, wie dem statistischen Bundesamt, zu stärker regionalen bzw. lokalen Daten, wie denen einzelner Krankenkassen, vorgegangen. Auf höherer Ebene nicht verfügbare Evidenz wurde – falls notwendig – durch Datenquellen „niedrigerer“ Stufe ersetzt. Es erfolgte jeweils eine Plausibilitätsüberprüfung der zitierten Quellen auf der Basis der anderen zugänglichen Datenquellen. So wurden ergänzend die Seiten des Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (www.g-drg.de), des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (www.dimdi.de), des Medizinischen Dienstes des Spitzenverbandes Bund der

Krankenkassen (www.mds-ev.de), des wissenschaftlichen Instituts der TK für Nutzen und Effizienz im Gesundheitswesen (www.wineg.de), des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (www.zi.de), des Versorgungsatlas des ZI (www.versorgungsatlas.de), die Informationen des IGES (www.iges.com) sowie des GKV-Spitzenverbandes (www.gkv-spitzenverband.de) durchsucht. Suchtermini waren jeweils „biliäre Cirrhose“, „biliäre Zirrhose“ und „PBC“ sowie „orphan drug“ und „seltene Erkrankung“. Hierbei wurde im Versorgungsatlas die Analyse zu seltenen Erkrankungen identifiziert (55). Zusätzlich wurde eine orientierende Suche in www.google.de durchgeführt, worüber Unterlagen zu einem Zulassungsverfahren für ein UDCA-Produkt identifiziert wurden (60). Die jeweils letzte Suche erfolgte am 17.10.2016.

In der spezifischen Analyse nationaler deutscher Krankenkassendaten wurden epidemiologische Fragestellungen bzgl. der PBC weiter bearbeitet (56). Der Stichprobenumfang betrug rund 5 Millionen Versicherte deutschlandweit. Die Ergebnisse wurden alters- und geschlechtsadjustiert für die Gesamt-GKV hochgerechnet. Mit Hilfe dieser Daten erfolgte eine detaillierte Darstellung hinsichtlich aktueller Prävalenz der PBC sowie Quantifizierung der Populationen mit nicht ausreichender Ansprechbarkeit und Unverträglichkeit. Die Analyseergebnisse und detaillierte Beschreibung der Methodik finden sich in Modul 5 (56).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. *Journal of hepatology*. 2012 May;56(5):1181-8.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Richtlinie „Ambulante Behandlung im Krankenhaus nach § 116b SGB V“, Anlage 2 Nr. 6 Diagnostik und Versorgung von Patientinnen und Patienten mit biliärer Zirrhose [online]. 2009. [Aufgerufen am 23.12.2016]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/887/>.
3. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *Journal of hepatology*. 2009 Aug;51(2):237-67.

4. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ, et al. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2009 Jul;50(1):291-308.
5. Orpha.net. Cholangitis, primär biliäre [online]. 2008. [Aufgerufen am 23.12.2016]. URL: www.orpha.net.
6. Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, Invernizzi P, Jones DE, Lindor K, et al. Changing nomenclature for PBC: from 'cirrhosis' to 'cholangitis'. *Gastroenterology*. 2015 Nov;149(6):1627-9.
7. European Medicines Agency. New medicine for rare, chronic liver disease -Ocaliva recommended for conditional approval, EMA/CHMP/666310/2016 [online]. 2016. [Aufgerufen am 25.10.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2016/10/WC500214166.pdf.
8. Selmi C, Bowlus CL, Gershwin ME, Coppel RL. Primary biliary cirrhosis. *Lancet*. 2011 May 7;377(9777):1600-9.
9. NHS choices. Primary biliary cirrhosis [online]. 2015. [Aufgerufen am 23.12.2016]. URL: <http://www.nhs.uk/conditions/primary-biliary-cirrhosis/pages/introduction.aspx>.
10. Hohenester S, Oude-Elferink RP, Beuers U. Primary biliary cirrhosis. *Semin Immunopathol*. 2009 Sep;31(3):283-307.
11. Kumagi T, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. *Orphanet journal of rare diseases*. 2008;3:1.
12. Rudic JS, Poropat G, Krstic MN, Bjelakovic G, Glud C. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;12:CD000551.
13. Azemoto N, Kumagi T, Abe M, Konishi I, Matsuura B, Hiasa Y, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid predicts long-term outcome in Japanese patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res*. 2011 Apr;41(4):310-7.
14. Corpechot C, Chazouilleres O, Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. *Journal of hepatology*. 2011 Dec;55(6):1361-7.
15. Kuiper EM, Hansen BE, de Vries RA, den Ouden-Muller JW, van Ditzhuijsen TJ, Haagsma EB, et al. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*. 2009 Apr;136(4):1281-7.
16. Lammert C, Juran BD, Schlicht E, Chan LL, Atkinson EJ, de Andrade M, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid predicts survival in a North American cohort of primary biliary cirrhosis patients. *J Gastroenterol*. 2014 Oct;49(10):1414-20.
17. Pells G, Mells GF, Carbone M, Newton JL, Bathgate AJ, Burroughs AK, et al. The impact of liver transplantation on the phenotype of primary biliary cirrhosis patients in the UK-PBC cohort. *Journal of hepatology*. 2013 Jul;59(1):67-73.

18. Popper H, Schaffner F. Nonsuppurative destructive chronic cholangitis and chronic hepatitis. *Prog Liver Dis.* 1970;3:336-54.
19. Scheuer P. Primary biliary cirrhosis. *Proc R Soc Med.* 1967 Dec;60(12):1257-60.
20. Ludwig J, Dickson ER, McDonald GS. Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). *Virchows Arch A Pathol Anat Histol.* 1978 Aug 22;379(2):103-12.
21. Roll J, Boyer JL, Barry D, Klatskin G. The prognostic importance of clinical and histologic features in asymptomatic and symptomatic primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med.* 1983 Jan 6;308(1):1-7.
22. Bundesministerium für Arbeit und Soziales. Verordnung zur Durchführung des § 1 Abs. 1 und 3, des § 30 Abs. 1 und des § 35 Abs. 1 des Bundesversorgungsgesetzes (Versorgungsmedizin-Verordnung - VersMedV) Anlage zu § 2 der Versorgungsmedizin-Verordnung vom 10. Dezember 2008 [online]. 2008. [Aufgerufen am 23.12.2016]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/versmedv/index.html>.
23. Orr JG, Homer T, Ternent L, Newton J, McNeil CJ, Hudson M, et al. Health related quality of life in people with advanced chronic liver disease. *Journal of hepatology.* 2014 Nov;61(5):1158-65.
24. Samsa G, Edelman D, Rothman ML, Williams GR, Lipscomb J, Matchar D. Determining clinically important differences in health status measures: a general approach with illustration to the Health Utilities Index Mark II. *Pharmacoeconomics.* 1999 Feb;15(2):141-55.
25. Bondini S, Kallman J, Dan A, Younoszai Z, Ramsey L, Nader F, et al. Health-related quality of life in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int.* 2007 Oct;27(8):1119-25.
26. Lasker JN, Sogolow ED, Short LM, Sass DA. The impact of biopsychosocial factors on quality of life: women with primary biliary cirrhosis on waiting list and post liver transplantation. *Br J Health Psychol.* 2011 Sep;16(3):502-27.
27. Montagnese S, Nsemi LM, Cazzagon N, Facchini S, Costa L, Bergasa NV, et al. Sleep-Wake profiles in patients with primary biliary cirrhosis. *Liver Int.* 2013 Feb;33(2):203-9.
28. Montagnese S, Nsemi ML, Cazzagon N, Facchini S, Costa L, Schiff S, et al. Primary biliary cirrhosis: Time for sleep. *Digestive and Liver Disease.* 2010;42(SUPPL. 4):S316.
29. Sogolow ED, Lasker JN, Short LM. Fatigue as a major predictor of quality of life in women with autoimmune liver disease: the case of primary biliary cirrhosis. *Womens Health Issues.* 2008 Jul-Aug;18(4):336-42.
30. Younossi ZM, Kiwi ML, Boparai N, Price LL, Guyatt G. Cholestatic liver diseases and health-related quality of life. *Am J Gastroenterol.* 2000 Feb;95(2):497-502.

31. Mayo MJ, Parkes J, Adams-Huet B, Combes B, Mills AS, Markin RS, et al. Prediction of clinical outcomes in primary biliary cirrhosis by serum enhanced liver fibrosis assay. *Hepatology*. 2008 Nov;48(5):1549-57.
32. Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, Gaouar F, Wendum D, Chazouilleres O, et al. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2012 Jul;56(1):198-208.
33. European Association for Study of L, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del H. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of hepatology*. 2015 Jul;63(1):237-64.
34. Food and Drug Administration (FDA) - Center for Drug Evaluation and Research. Summary Review - OCALIVA (obeticholic acid) [online]. 2016. [Aufgerufen am 23.12.2016]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/207999Orig1s000SumR.pdf.
35. Carbone M, Mells GF, Pells G, Dawwas MF, Newton JL, Heneghan MA, et al. Sex and age are determinants of the clinical phenotype of primary biliary cirrhosis and response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*. 2013 Mar;144(3):560-9 e7; quiz e13-4.
36. Carbone M, Sharp SJ, Flack S, Paximadas D, Spiess K, Adgey C, et al. The UK-PBC risk scores: Derivation and validation of a scoring system for long-term prediction of end-stage liver disease in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2015 Jul 29.
37. Mells GF, Pells G, Newton JL, Bathgate AJ, Burroughs AK, Heneghan MA, et al. Impact of primary biliary cirrhosis on perceived quality of life: the UK-PBC national study. *Hepatology*. 2013 Jul;58(1):273-83.
38. Lammers WJ, Hirschfield GM, Corpechot C, Nevens F, Lindor KD, Janssen HL, et al. Development and Validation of a Scoring System to Predict Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis Receiving Ursodeoxycholic Acid Therapy. *Gastroenterology*. 2015 Dec;149(7):1804-12 e4.
39. Intercept Pharmaceuticals. Fachinformation OCALIVA (OCA) Tabletten [online]. 12.2016. [Aufgerufen am 23.12.2016]. URL: www.fachinfo.de.
40. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation (6alpha-ethyl-chenodeoxycholic acid for treatment of primary biliary cirrhosis, EMA/COMP/235947/2010) [online]. 2010. [Aufgerufen am 23.12.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2010/08/WC500095691.pdf.
41. National Institute for Health Research (NHS) Horizon Scanning Centre. Obeticholic acid for primary biliary cirrhosis – second line [online]. 2013. [Aufgerufen am 17.12.2016]. URL: <http://www.hsrc.nhr.ac.uk/topics/obeticholic-acid-for-primary-biliary-cirrhosis-second-line/>.
42. Institut für Gesundheitsökonomik (IfG). AMIS Wirkstoffsuche Arzneimittel bei PBC. 2015.

43. Dyson JK, Webb G, Hirschfield GM, Lohse A, Beuers U, Lindor K, et al. Unmet clinical need in autoimmune liver diseases. *Journal of hepatology*. 2015 Jan;62(1):208-18.
44. Pares A, Caballeria L, Rodes J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology*. 2006 Mar;130(3):715-20.
45. Angulo P, Lindor KD, Therneau TM, Jorgensen RA, Malinchoc M, Kamath PS, et al. Utilization of the Mayo risk score in patients with primary biliary cirrhosis receiving ursodeoxycholic acid. *Liver*. 1999 Apr;19(2):115-21.
46. Momah N, Silveira MG, Jorgensen R, Sinakos E, Lindor KD. Optimizing biochemical markers as endpoints for clinical trials in primary biliary cirrhosis. *Liver Int*. 2012 May;32(5):790-5.
47. Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chretien Y, Andreani T, Johanet C, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2008 Sep;48(3):871-7.
48. Kumagi T, Guindi M, Fischer SE, Arenovich T, Abdalian R, Coltescu C, et al. Baseline ductopenia and treatment response predict long-term histological progression in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2010 Oct;105(10):2186-94.
49. Trivedi PJ, Lammers WJ, van Buuren HR, Pares A, Floreani A, Janssen HL, et al. Stratification of hepatocellular carcinoma risk in primary biliary cirrhosis: a multicentre international study. *Gut*. 2016 Feb;65(2):321-9.
50. Akamatsu N, Sugawara Y. Primary biliary cirrhosis and liver transplantation. *Intractable Rare Dis Res*. 2012 May;1(2):66-80.
51. Schoning W, Schmeding M, Ulmer F, Andert A, Neumann U. Liver Transplantation for Patients with Cholestatic Liver Diseases. *Viszeralmedizin*. 2015 Jun;31(3):194-8.
52. Silveira MG, Brunt EM, Heathcote J, Gores GJ, Lindor KD, Mayo MJ. American Association for the Study of Liver Diseases Endpoints Conference: Design and Endpoints for Clinical Trials in Primary Biliary Cirrhosis. *Hepatology*. 2010;52.
53. Institut für Gesundheitsökonomik (IfG). Systematische Suche Evidenz zur Epidemiologie. 2016.
54. Borman M, Swain MG. Changing epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis. *Clinical Liver Disease*. 2014;3(1):12-4.
55. Schulz M, Wandrey M, Hering R, Bätzing-Feigenbaum J. Prävalenz seltener Erkrankungen in der ambulanten Versorgung in Deutschland im Zeitraum 2008 bis 2011 [online]. 2015. [Aufgerufen am 23.12.2016]. URL: http://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/63/VA-63-2015-Seltene%20Erkrankungen-Bericht-V3_2.pdf.
56. Guthoff-Hagen S. PBC 2015 - Epidemiologische Auswertungen. 2016.

57. Destatis und RKI. Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Eckdaten der vollstationären Patienten und Patientinnen). Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungs-/Wohnort, ICD10 [online]. 2015. [Aufgerufen am 23.12.2016]. URL: <http://www.gbe-bund.de/>.
58. Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *Lancet*. 2015 Oct 17;386(10003):1565-75.
59. Dr. Falk Pharma GmbH. Fachinformation Ursofalk® 500mg Filmtabletten [online]. 05.2014. [Aufgerufen am 23.12.2016]. URL: www.fachinfo.de.
60. CBG MEB. PUBLIC ASSESSMENT REPORT of the Medicines Evaluation Board in the Netherlands: Ursodeoxycholzuur Strides 250 mg [online]. 2014. [Aufgerufen am 23.12.2016]. URL: <http://db.cbg-meb.nl/Pars/h111238.pdf>.
61. Institute for Clinical and Economic Review (ICER). Evidence Report - Obeticholic Acid for the Treatment of Primary Biliary Cholangitis: Comparative Clinical Effectiveness, Value, and Value-Based Price Benchmarks [online]. 2016. [Aufgerufen am 23.12.2016]. URL: https://icer-review.org/wp-content/uploads/2016/07/NECEPAC_OCA_PBC_Evidence_Report_FINAL.pdf.
62. Institut für Gesundheitsökonomik (IfG). Systematische Suche Evidenz Leitlinien, HTAs, systematische Übersichtsarbeiten. 2016.
63. Lucey MR, Terrault N, Ojo L, Hay JE, Neuberger J, Blumberg E, et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl*. 2013 Jan;19(1):3-26.Epub 2013/01/03.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

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

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

In den folgenden Abschnitten werden die Kosten für Obeticholsäure als Monotherapie und in Kombination mit UDCA in Bezug auf die GKV dargestellt.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Obeticholsäure	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 1x täglich	kontinuierlich	365
UDCA (in Kombinationstherapie)	Patienten der Zielpopulation mit Kombinationstherapie	Kontinuierlich 1x täglich ^(a)	kontinuierlich	365
<p>^(a) In Dauertherapie einmal täglich. Während der ersten 3 Monate Einnahme über den Tag verteilt zweimal.</p> <p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p>				

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

Die Behandlungsmodi, Anzahl der Behandlungen und die Behandlungsdauer wurden den relevanten Abschnitten aus den jeweiligen Fachinformationen der Produkte entnommen:

Obeticholsäure

Es erfolgt eine kontinuierliche Gabe einmal täglich (1).

UDCA

Es wird empfohlen, dass während der ersten 3 Monate der Behandlung UDCA über den Tag verteilt zweimal eingenommen wird. Mit Verbesserung der Leberwerte kann die Tagesdosis auf eine Einnahme einmal täglich reduziert werden. Die Einnahme muss regelmäßig erfolgen und ist bei PBC zeitlich nicht begrenzt (2). Auf Grund der Eigenschaft als Dauertherapie wird im Weiteren von einer einmal täglichen Gabe ausgegangen.

Geben Sie in der nachfolgenden

Tabelle 3-4 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die

Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-3). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Obeticholsäure	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 1x täglich	365
UDCA (in Kombinationstherapie)	Patienten der Zielpopulation mit Kombinationstherapie	Kontinuierlich 2x täglich bzw. 1x täglich	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlung s-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Obeticholsäure	Alle Patienten der Zielpopulation	365	5 bzw. 10mg/d	Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 Tabletten a 7,5mg (Spanne: 365 Tabletten a 5mg bis 365 Tabletten a 10 mg) DDD noch nicht festgelegt (5 mg mit ggf. Steigerung auf 10 mg pro Tag)
UDCA (in Kombinations-therapie)	Patienten der Zielpopulation mit Kombinations-therapie	365	1000 mg/d (Spanne: bis 1.250 mg/d)	Jahresdurchschnittsverbrauch: 487 DDD (730 Tabletten a 500 mg) (Spanne: bis 608 DDD; 730 Tabletten a 500 mg + 365 Tabletten a 250 mg) DDD=0,75 g =750 mg

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die DDD wurden dem aktuellen ATC-Index für den deutschen Arzneimittelmarkt entnommen (3).

Für UDCA (ATC: A05AA02) beträgt die DDD 0,75 g. Allerdings berücksichtigt die DDD das gesamte zugelassene Indikationsspektrum von UDCA, weshalb im Weiteren nicht die DDD verwendet wird. Gemäß Fachinformation beträgt die anzuwendende Dosis von UDCA bei der PBC 14 ± 2 mg pro kg Körpergewicht (2). Als anzuwendende Dosis werden weiterhin in der Fachinformation zwischen 1,5 und 3,5 Tabletten zu je 500 mg täglich angegeben, also zwischen 750 mg und 1.750 mg täglich (2). Anhand des durchschnittlichen Körpergewichts in Deutschland von 76,3 kg gemäß Mikrozensus 2013 (4) ergibt sich bei 14 ± 2 mg mg/kg eine benötigte Tagesdosis von $1.068,2 \text{ mg} \pm 152,6 \text{ mg}$ UDCA. Als Spanne ergeben sich somit rechnerisch 915,6 mg bis 1.220,8 mg. Auf Grund der verfügbaren 250 mg Dosierung als UDCA Tabletten wird als Spanne 1.000 mg bis 1.250 mg verwendet.

Für Obeticholsäure wurde der Verbrauch gemäß Fachinformation zugrunde gelegt, da eine DDD noch nicht festgelegt ist (3). Die Anfangsdosis beträgt 5 mg einmal täglich. Auf der Grundlage der Verträglichkeit sollte die Dosis nach 6 Monaten auf 10 mg einmal täglich erhöht werden, um ein optimales Ansprechen zu erzielen (1). Gemäß der Berechnungsgrundlagen der WHO (5) wird von einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 7,5 mg ausgegangen.

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

Geben Sie in Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Obeticholsäure	Obeticholsäure 5 mg Tabletten Packung mit 30 Tabletten: 4.287,34 € (PZN 12519138) Obeticholsäure 10 mg Tabletten Packung mit 30 Tabletten: 4.287,34 € (PZN 12519144)	4.043,99 € [1,77 €; 241,58 €] 4.043,99 € [1,77 €; 241,58 €]
UDCA (in Kombinationstherapie)	UDCA 500 mg Tabletten Packung mit 100 Tabletten: 105,65 € (Festbetrag*) UDCA 250 mg Tabletten Packung mit 100 Tabletten: 39,32 € (Festbetrag*)	96,39 € [1,77 €; 7,49 €] 35,31 € [1,77 €; 2,24 €]

In Klammern angegeben sind [Apothekenabschlag; verpflichtender Herstellerrabatt]

*Errechnet auf der Basis des geltenden Festbetrags. Unabhängig von der Angabe in der Lauer-Taxe zum tatsächlichen Anfallen eines Herstellerrabattes wurde ein Herstellerrabatt in Höhe von 10% für generische Substanzen berücksichtigt.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-6 sind die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel OCALIVA® (Obeticholsäure) sowie UDCA, jeweils in der größten verfügbaren Packungsgröße, dargestellt. Da zur Therapie einer PBC eine dauerhafte Medikamenteneinnahme notwendig ist, wird davon ausgegangen, dass in der Regel entsprechend den Wirtschaftlichkeitsempfehlungen der Arzneimittel-Richtlinien durch den Arzt Großpackungen verschrieben werden. Alle Berechnungen sind auf Basis der im Jahr 2016 gültigen Arzneimittelpreisverordnung und der nach dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) gültigen Großhandelszuschläge durchgeführt worden.

Gemäß § 130 Abs. 1 SGB V wurde ein fixer Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € kalkuliert. Der Herstellerrabatt beträgt 7% des Herstellerabgabepreises (netto), bei generischen Substanzen 10%.

Die Kosten für OCALIVA[®] betragen als Apothekenabgabepreis für eine Packung mit 30x5 mg 4.287,34 €, und für 30x10 mg 4.287,34 € gemäß Lauer-Taxe (<http://www.lauer-fischer.de>). Zu berücksichtigen sind nach §130a Abs. 1 SGB V der Herstellerrabatt in Höhe von 7% des Herstellerabgabepreises (netto) und nach §130 Abs. 1 SGB V ein Apothekenabschlag von 1,77 € je verschreibungspflichtigem Arzneimittel. Somit ergeben sich derzeit bei OCALIVA[®] Kosten für die GKV in Höhe von 4.287,34 €-241,58 €-1,77 €=4.043,99 € (5 bzw. 10 mg Packung, 30 St.). Analog wurden die Kosten für die GKV für die anderen Arzneimittel berechnet. Patientenzuzahlungen wurden dabei durchgängig nicht berücksichtigt, dies gilt auch für eventuelle Zuzahlungsbefreiungen bei UDCA.

Festbeträge wurden – wo verfügbar – entsprechend ihrer hervorgehobenen Bedeutung im AMNOG-Verfahren bevorzugt zur Berechnung der entstehenden Kosten für die GKV verwendet (6). Die ab 2014 verbindlichen Modulvorgaben des G-BA für Modul 3 beinhalten eine entsprechende Verpflichtung: „Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden.“ (siehe erläuternder Text zu Abschnitt 3.3.3). Bei festbetragsgeregelten Substanzen wurden deshalb ausschließlich die Festbeträge – und nicht der Abgabepreis eines eventuell günstigeren Fertigarzneimittels – angegeben.

Für UDCA bestehen folgende Festbeträge (6), es erfolgt die Angabe aller Wirkstärken aus Gründen der Vollständigkeit:

100 St. 500 mg Tbl: 105,65 €

100 St. 400 mg Tbl: 75,17 €

100 St. 250 mg Kapseln/Tbl: 39,32 €

Damit ergeben sich für Herstellerabgabepreis [Apothekenrabatt 1,77€, 10% Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V] und Kosten der GKV:

100 St. 500 mg Tbl: 74,87 € [1,77 €, 7,49 €] = GKV Kosten: 96,39 €

100 St. 400 mg Tbl: 50,77 € [1,77 €, 5,08 €] = GKV Kosten: 68,32 €

100 St. 250 mg Kapseln/Tbl: 22,41 € [1,77 €, 2,24 €] = GKV Kosten: 35,31 €

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Obeticholsäure	Alle Patienten der Zielpopulation	Keine	n.a.	n.a.
UDCA (in Kombinationstherapie)	Patienten der Zielpopulation mit Kombinationstherapie	Keine	n.a.	n.a.

n.a. nicht anwendbar

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Im Rahmen der PBC-Therapiekontrolle erfolgen regelhaft Laborkontrollen (7, 8). In der Fachinformation von UDCA wird die Kontrolle der Leberwerte AST, ALT und Gamma-Glutamyltransferase (monatlich in den ersten 3 Monaten, danach alle 3 Monate) empfohlen (2). Insoweit ist nicht von einer unterschiedlichen Kontrollfrequenz zwischen UDCA-Monotherapie und einer UDCA-Therapie in Kombination mit Obeticholsäure auszugehen.

Für Obeticholsäure sind keine spezifischen Kontrollen im Sinne zusätzlicher GKV-Leistungen notwendig (1). Damit gilt bei der Monotherapie mit Obeticholsäure im Falle einer Unverträglichkeit von UDCA das krankheitsspezifische Kontrollschema für PBC.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Keine	n.a.

n.a. nicht anwendbar

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-1 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-2 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Obeticholsäure	Alle Patienten der Zielpopulation	Keine	n.a.	n.a.
UDCA	Patienten der Zielpopulation mit Kombinationstherapie	Keine	n.a.	n.a.

n.a. nicht anwendbar

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Obeticholsäure	Patienten der Zielpopulation mit Kombinationstherapie	49.215,36 € (OCA 5 mg bei 365 Tbl x 4.043,99 €/ 30 Tbl)	292.929.823 € (Population: 5.952 Patienten)
		49.215,36 € (OCA 10 mg bei 365 Tbl x 4.043,99 €/ 30 Tbl)	96.412.890 € bis 489.446.755 € (Population: 1.959 bis 9.945 Patienten)
Obeticholsäure	Patienten der Zielpopulation mit Monotherapie	49.215,36 € (OCA 5 mg bei 365 Tbl x 4.043,99 €/ 30 Tbl)	26.182.572 € (Population: 532 Patienten)
		49.215,36 € (OCA 10 mg bei 365 Tbl x 4.043,99 €/ 30 Tbl)	8.907.980 € bis 43.457.163 € (Population: 181 bis 883 Patienten)
Ursodesoxycholsäure (in Kombinationstherapie)	Patienten der Zielpopulation mit Kombinationstherapie	703,65 € (UDCA 500 mg bei 730 Tbl x 96,39 €/ 100Tbl)	4.188.125 € bis 4.955.219 € (Population: 5.952 Patienten)
		bis 832,53 € (UDCA 500 mg bei 730 Tbl x 96,39 €/ 100Tbl + UDCA 250 mg bei 365 Tbl x 35,31 €/ 100Tbl)	1.378.450 € bis 1.630.926 € (Population: 1.959 Patienten)
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

Zunächst wurden die Kosten für eine Jahrestherapie mit dem jeweiligen Arzneimittel berechnet. Dazu wurden die in Tabelle 3-6 angegebenen Packungspreise verwendet und aus dem in Tabelle 3-5 berechneten Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient die jährlich benötigte Tablettenzahl entnommen. Daraus wurde berechnet, wie viele Packungen pro Patient und Jahr vom jeweiligen Arzneimittel benötigt werden. Diese Anzahl wurde wiederum mit dem Preis für eine Packung multipliziert. Exemplarisch für Obeticholsäure:

Packungsgröße: 30x5 mg bzw. 30x10 mg Tabletten

Kosten pro Packung (für beide Dosierungen identisch, 30x): 4.043,99 €

Benötigte Anzahl pro Patient und Jahr: 12,17 Einzelpackungen

→ Arzneimittel-Kosten für Obeticholsäure betragen demnach 49.215,36 € pro Patient und Jahr

Da es sich bei der Therapie der PBC um die Dauertherapie einer chronischen Erkrankung handelt, wurde kein Verwurf bei Packungen angesetzt und – im Einklang mit den Wirtschaftlichkeitsempfehlungen der geltenden Arzneimittelrichtlinie (AM-RL) – die größte Packungsgröße zu Grunde gelegt. Die Variabilität der Dosierung bei Obeticholsäure und bei UDCA wurde durch die Angabe von Spannen basierend auf Tabelle 3-5 abgebildet.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Die Zulassung von Obeticholsäure hebt keine Patientengruppe speziell hervor, bei der der Nutzen der Therapie größer oder geringer wäre (1). Basierend auf dem therapeutischen Bedarf, der sich aus der Zielpopulation mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit von UDCA als einziger bisher zugelassener Therapie ergibt (siehe Abschnitt 3.2.2), lässt sich kein Versorgungsanteil ableiten. Die Population wurde bereits bei der Bestimmung der Größe der Zielpopulation berücksichtigt.

Wie bei allen neu eingeführten Arzneimitteln ist ein mit der Zeit zunehmender Versorgungsanteil zu erwarten. Dieser lässt sich jedoch schwer wissenschaftlich fundiert quantifizieren, umso mehr als bereits die Größe der (maximalen) Zielpopulation eine nicht unerhebliche Spanne aufweist.

Kontraindikationen

Obeticholsäure muss unter Beachtung der in der Fachinformation gelisteten Kontraindikationen eingesetzt werden. Neben Hypersensitivität gegenüber Obeticholsäure oder einer der Substanzen des Produkts betrifft dies Gallengangsobstruktion oder akute Cholezystitis (1). Hieraus wird jedoch keine Änderung des Versorgungsanteils mit Obeticholsäure erwartet.

Abbruchraten

In der Phase-III-Studie POISE haben unter Obeticholsäure wie auch im Vergleichsarm in den 12 Monaten Studiendauer nur wenige Patienten die Studie abgebrochen: mit Obeticholsäure in Verbindung mit UDCA brachen 7,69%, in der Kontrollgruppe UDCA und Placebo 1,47% aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Therapie ab ($p=0,0858$; siehe Modul 4). Es kann auf Grund dieser Studiendaten angenommen werden, dass unter Obeticholsäure keine

Änderungen des Versorgungsanteils wegen eines Therapieabbruchs erfolgen werden. Reale Versorgungsdaten hierzu liegen allerdings noch nicht vor.

Patientenpräferenzen

Es kann keine ausreichend evidenzbasierte Aussage zu Patientenpräferenzen bezüglich einer Therapie mit Obeticholsäure gemacht werden. Allerdings ist angesichts der ungünstigen Prognose (9-14) und einer fehlenden Alternativtherapie (außer nichtmedikamentös: Lebertransplantation) eine Präferenz zu Gunsten einer Obeticholsäure-Therapie zu erwarten. Inwiefern dies den Versorgungsanteil beeinflusst, ist nicht quantifizierbar.

Ambulante vs. stationäre Versorgung

Als medikamentöse Therapie bei einer chronischen Erkrankung wird Obeticholsäure überwiegend ambulant eingesetzt. Allerdings erfolgen bei einem nicht unerheblichen Anteil der Patienten auch stationäre Aufenthalte, nämlich jährlich in etwa 5,4% (1.279 stationäre Fälle in 2014 bei 23.830 Patienten; siehe Abschnitt 3.2.3) bis rund 15% (GKV-Stichprobe (15)) der PBC-Patienten. Dies ist hinsichtlich der Versorgung und GKV-Kosten relevant, liefert aber keinen quantifizierbaren Hinweis auf eine Änderung des Versorgungsanteils mit Obeticholsäure.

Der Gesetzgeber hat die PBC im Rahmen der seltenen Erkrankung innerhalb der ambulanten spezialisierten Versorgung (ASV) im § 116b SGB V als komplexe, schwer therapierbare Krankheit aufgeführt, die eine spezielle Qualifikation, eine interdisziplinäre Zusammenarbeit und besondere Ausstattungen erfordert. Insofern ist hier auch eine ambulante Behandlung durch spezialisierte Zentren möglich. Hieraus ergeben sich jedoch keine quantifizierbaren Anhaltspunkte auf eine Änderung der Versorgung oder der Kosten. Dieser Punkt wurde so im Beratungsgespräch seitens des G-BA bestätigt (16).

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

Die beschriebenen Jahrestherapiekosten fallen unter Berücksichtigung von erwarteten Versorgungsanteilen auf Grund der langsamen Steigerung der Versorgung der Patienten mit Obeticholsäure-Therapie geringer aus als in Tabelle 3-10 angegeben. Zudem ist unklar, bei welchen Patienten überwiegend ein Einsatz von Obeticholsäure erfolgen wird: bei einer Teilpopulation von fortgeschrittenen Patienten (d.h. Anteil der prävalenten Population) oder bei neu diagnostizierten Patienten (Inzidenz). Die Bestimmung der Zielpopulation beruht auf der Gesamtprävalenz in Deutschland, so dass jedenfalls nur ein Teil der Patienten behandelt

werden wird. Eine exakte Quantifizierung des zu erwartenden Versorgungsanteils mit Obeticholsäure ist derzeit aber wissenschaftlich fundiert nicht möglich.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Alle Angaben zum Behandlungsmodus für die einzelnen Arzneimittel und die Angaben zu den zusätzlich notwendigen Untersuchungen bei der Einnahme dieser Arzneimittel wurden den jeweilig gültigen Fachinformationen entnommen. Da es sich bei der Therapie der PBC als chronische Erkrankung um eine dauerhafte Therapie handelt, wurde von einer im Jahresverlauf durchgängigen Verordnung der Arzneimittel ausgegangen. Arzneimittelpreise wurden auf Grundlage der Lauer-Taxe (www.lauer-fischer.de; Stand Oktober 2016), den Daten des GKV-Spitzenverbands zu den Arzneimitteln mit Festbetrag sowie der im Jahr 2016 gültigen Arzneimittelpreisverordnung sowie gesetzlichen Grundlagen gemäß SGB V berechnet.

Die Angaben zu Versorgungsanteilen beruhen auf der Fachinformation zu Obeticholsäure sowie den Phase-III-Studien. Es wurden weiterhin in Handsuche eine Recherche zu Beschlüssen und Informationen des G-BA (<http://www.g-ba.de>), des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen (<http://www.gkv-spitzenverband.de>) und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (<http://www.kbv.de>) durchgeführt. Eine orientierende Literatursuche

(Freihandsuche) erfolgte zusätzlich in den Datenbanken Medline und Embase, insbesondere zur Fragestellung neuer Evidenz aus Leitlinien und systematischen Reviews.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Intercept Pharmaceuticals. Fachinformation OCALIVA (OCA) Tabletten [online]. 12.2016. [Aufgerufen am 23.12.2016]. URL: www.fachinfo.de.
2. Dr. Falk Pharma GmbH. Fachinformation Ursofalk® 500mg Filmtabletten [online]. 05.2014. [Aufgerufen am 23.12.2016]. URL: www.fachinfo.de.
3. WIdO. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2016: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI); [online]. 2016. [Aufgerufen am 28.10.2016]. URL: http://wido.de/amtl_atc-code.html.
4. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung [online]. 2014. [Aufgerufen am 28.10.2016]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermaesse.html>.
5. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. DDD- Definition and general considerations [online]. 2016. [Aufgerufen am 15.11.2016]. URL: http://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/.
6. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Festbeträge und Zuzahlungsfreistellungsgrenzen - Festbetragslinien für bekannte bekannten Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombinationen für alle Festbetragsgruppen nach § 35 SGB V. (Stand: 01.10.2016) [online]. 2016 updated 17.10.2016. URL: <https://www.dimdi.de/static/de/amg/festbeträge-zuzahlung/festbeträge/index.htm>.
7. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. Journal of hepatology. 2009 Aug;51(2):237-67.
8. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ, et al. Primary biliary cirrhosis. Hepatology. 2009 Jul;50(1):291-308.
9. Azemoto N, Kumagi T, Abe M, Konishi I, Matsuura B, Hiasa Y, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid predicts long-term outcome in Japanese patients with primary biliary cirrhosis. Hepatol Res. 2011 Apr;41(4):310-7.

10. Corpechot C, Chazouilleres O, Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. *Journal of hepatology*. 2011 Dec;55(6):1361-7.
11. Kuiper EM, Hansen BE, de Vries RA, den Ouden-Muller JW, van Ditzhuijsen TJ, Haagsma EB, et al. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*. 2009 Apr;136(4):1281-7.
12. Lammert C, Juran BD, Schlicht E, Chan LL, Atkinson EJ, de Andrade M, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid predicts survival in a North American cohort of primary biliary cirrhosis patients. *J Gastroenterol*. 2014 Oct;49(10):1414-20.
13. Carbone M, Sharp SJ, Flack S, Paximadas D, Spiess K, Adgey C, et al. The UK-PBC risk scores: Derivation and validation of a scoring system for long-term prediction of end-stage liver disease in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2015 Jul 29.
14. Lammers WJ, Hirschfield GM, Corpechot C, Nevens F, Lindor KD, Janssen HL, et al. Development and Validation of a Scoring System to Predict Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis Receiving Ursodeoxycholic Acid Therapy. *Gastroenterology*. 2015 Dec;149(7):1804-12 e4.
15. Guthoff-Hagen S. PBC 2015 - Epidemiologische Auswertungen. 2016.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2015-B-157 Obeticholsäure zur Behandlung der primären biliären Zirrhose. 2015.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Das Anwendungsgebiet von OCALIVA[®] lautet gemäß Fachinformation: „OCALIVA wird angewendet für die Behandlung der primären biliären Cholangitis (auch unter der Bezeichnung primäre biliäre Zirrhose bekannt) – in Verbindung mit Ursodesoxycholsäure (UDCA) bei Erwachsenen, die unzureichend auf UDCA ansprechen, oder als Monotherapie bei Erwachsenen, die UDCA nicht tolerieren können.“⁽¹⁾ Nachfolgend finden sich die relevanten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anforderung aus der Fachinformation für Obeticholsäure (1):

„4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Anfangsdosis beträgt 5 mg einmal täglich.

Auf der Grundlage der Verträglichkeit sollte die Dosis nach 6 Monaten auf 10 mg einmal täglich erhöht werden, um ein optimales Ansprechen zu erzielen.

Eine Dosisanpassung der gleichzeitig angewendeten Ursodesoxycholsäure (UDCA) ist bei Obeticholsäure erhaltenden Patienten nicht erforderlich.

Management und Dosisanpassung bei starkem Juckreiz

Die Behandlungsstrategien umfassen den Zusatz von Gallensäure bindenden Harzen oder Antihistaminika.

Bei Patienten mit schwerer Unverträglichkeit aufgrund von Pruritus ist eine der folgenden Maßnahmen zu erwägen:

- Reduzierung der Obeticholsäure-Dosierung auf:
 - 5 mg jeden zweiten Tag bei Patienten, die 5 mg einmal täglich nicht tolerieren können
 - 5 mg einmal täglich bei Patienten, die 10 mg einmal täglich nicht tolerieren können
- Bis zu 2 Wochen langes vorübergehendes Aussetzen der Obeticholsäure-Dosierung und anschließende Wiedereinleitung mit einer reduzierten Dosierung.
- Weitere Dosiserhöhung auf 10 mg einmal täglich, je nach Verträglichkeit, zur Erzielung eines optimalen Ansprechens.
- Erwägung eines Abbruchs der Behandlung mit Obeticholsäure bei Patienten, die weiterhin unter anhaltendem, nicht tolerierbarem Pruritus leiden.

Spezielle Populationen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Bisher liegen nur begrenzte Daten zu älteren Patienten vor. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bisher liegen nur begrenzte Daten zu Patienten mit leichten und mäßig schweren Nierenfunktionsstörungen und keine Daten zu Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen vor. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bisher liegen nur begrenzte Daten zu Patienten mit mäßig schweren bis schweren Leberfunktionsstörungen vor. Die empfohlene Anfangsdosis bei mäßig schwerer (Child-Pugh-Klassifikation B) und schwerer (Child-Pugh-Klassifikation C) Leberfunktionsstörung beträgt einmal wöchentlich 5 mg. Wurde nach 3 Monaten einer OCALIVA-Dosierung von 5 mg einmal wöchentlich keine adäquate Reduzierung der alkalischen Phosphatase und/oder des Gesamtbilirubins erzielt und wird das Arzneimittel vom Patienten toleriert, ist die OCALIVA-Dosierung auf 5 mg zweimal wöchentlich (mit einem Abstand von mindestens drei Tagen zwischen den Dosen) und anschließend auf 10 mg zweimal wöchentlich zu erhöhen (mit einem Abstand von mindestens drei Tagen zwischen den Dosen), je nach Ansprechen und Verträglichkeit. Bei leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation A) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe die Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Behandlung der primären biliären Cholangitis (PBC) bei Kindern und Jugendlichen mit Obeticholsäure ist nicht relevant.

Art der Anwendung

Die Tablette ist oral, zu oder unabhängig von Mahlzeiten, einzunehmen.

Bei Patienten, die Gallensäure bindende Harze einnehmen, sollte Obeticholsäure mindestens 4-6 Stunden vor oder 4-6 Stunden nach der Einnahme eines Gallensäure bindenden Harzes gegeben werden bzw. in möglichst großem Abstand dazu (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Totaler Gallengangverschluss.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Leberassoziierte unerwünschte Ereignisse

Bei Patienten, die Obeticholsäure einnehmen, wurden erhöhte Konzentrationen an Alaninaminotransferase (ALT) und Aspartataminotransferase (AST) festgestellt. Außerdem wurden klinische Anzeichen und Symptome einer Leberdekomensation festgestellt. Diese Ereignisse traten teilweise bereits im ersten Behandlungsmonat auf. Leberassoziierte unerwünschte Ereignisse wurden primär bei Dosen festgestellt, die über der maximalen empfohlenen Dosis von einmal täglich 10 mg lagen (siehe Abschnitt 4.9). Die Patienten sollten während der Behandlung mit OCALIVA auf erhöhte Werte bei biochemischen Lebertests sowie auf die Entwicklung von leberassoziierten Nebenwirkungen überwacht werden. Bei Patienten mit mäßig schwerer (Child-Pugh-Klassifikation B) oder schwerer (Child-Pugh-Klassifikation C) Leberfunktionsstörung sind Dosisanpassungen erforderlich (siehe die Abschnitte 4.2 und 5.2).

Starker Pruritus

Starker Pruritus wurde bei 23 % der Patienten im mit OCALIVA 10 mg behandelten Arm gemeldet, bei 19 % der Patienten im OCALIVA-Titrierungsarm und bei 7 % der Patienten in den Placebo-Armen. Die mittlere Zeitdauer bis zum Einsetzen von starkem Pruritus betrug 11, 158 bzw. 75 Tage bei Patienten der Arme OCALIVA 10 mg, OCALIVA-Titrierung und Placebo. Die Behandlungsstrategien umfassen den Zusatz von Gallensäure bindenden Harzen oder Antihistaminika, Dosisreduzierung, reduzierte Dosisfrequenz und/oder vorübergehendes Aussetzen der Dosis (siehe die Abschnitte 4.2 und 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel, auf die sich Obeticholsäure auswirkt

Warfarin

Die *International Normalised Ratio* (INR) ist nach der gemeinsamen Verabreichung von Warfarin und Obeticholsäure reduziert. Bei gemeinsamer Verabreichung von Obeticholsäure und Warfarin sollte der INR-Wert überwacht werden und die Warfarin-Dosis bei Bedarf so angepasst werden, dass der INR-Zielbereich gewahrt bleibt.

Wechselwirkungen mit CYP1A2-Substraten mit geringer therapeutischer Breite

Obeticholsäure kann die Exposition gegenüber gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln erhöhen, bei denen es sich um CYP1A2-Substrate handelt. Bei CYP1A2-Substraten mit geringer therapeutischer Breite (z.B. Theophyllin und Tizanidin) wird eine Therapieüberwachung empfohlen.

Arzneimittel, die sich auf Obeticholsäure auswirken

Gallensäure bindende Harze

Gallensäure bindende Harze, wie Cholestyramin, Colestipol oder Colesevelam adsorbieren und reduzieren die Gallensäureabsorption und können die Wirksamkeit von Obeticholsäure reduzieren. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Gallensäure bindenden Harzen hat die Einnahme der Obeticholsäure mindestens 4-6 Stunden vor oder 4-6 Stunden nach der Einnahme eines Gallensäure bindenden Harzes zu erfolgen bzw. in möglichst großem Abstand dazu.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Obeticholsäure bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Als Vorsichtsmaßnahme soll eine Anwendung von Obeticholsäure während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Obeticholsäure in die Muttermilch ausgeschieden wird. Ausgehend von tierexperimentellen Studien und der beabsichtigten Pharmakologie wird nicht erwartet, dass Obeticholsäure das Stillen oder das Wachstum oder die Entwicklung eines gestillten Kindes beeinträchtigt. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Obeticholsäure unterbrochen werden soll / auf die Behandlung mit Obeticholsäure zu verzichten ist. Dabei muss sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.3).

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte Auswirkungen in Bezug auf Fertilität oder Reproduktion (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

[...]

4.9 Überdosierung

Die bisher höchste Obeticholsäure-Exposition einer Einzeldosis bei gesunden Freiwilligen betrug 500 mg. Wiederholte Dosen von 250 mg wurden an 12 aufeinander folgenden Tagen gegeben, und bei manchen Patienten kam es zu Pruritus und reversibler Erhöhung der Transaminase-Leberwerte. Bei PBC-Patienten, die einmal täglich 25 mg OCALIVA (das 2,5-Fache der höchsten empfohlenen Dosierung) oder einmal täglich 50 mg (das 5-Fache der höchsten empfohlenen Dosierung) erhielten, wurden eine dosisabhängige Zunahme der Inzidenz leberassoziierter Nebenwirkungen (z. B. Aszites, Aufflackern von primärer biliärer Cholangitis, neu einsetzende Gelbsucht) sowie erhöhte Transaminase- und Bilirubin-Werte (bis zum mehr als 3-Fachen der Obergrenze des Normalbereichs [*upper limit of normal*, ULN]) gemeldet. Im Falle einer Überdosierung sind die Patienten sorgsam zu überwachen und unterstützend zu versorgen.

[...]

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose (E460)

Poly(O-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz (Typ A)

Magnesiumstearat

Beschichtung

Poly(vinylalkohol), partiell hydrolysiert (E1203)

Titandioxid (E171)

Macrogol (3350) (E1521)

Talkum (E553b)

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindergesichertem Polypropylen-Verschluss und einer Induktionsversiegelung aus Aluminiumfolie.

Packungsgröße: 30 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.“

Aus der Fachinformation ergeben sich keine Hinweise auf eine besondere Qualifizierung der behandelnden Ärzte und Ärztinnen, zur durchzuführenden Diagnostik, der Infrastruktur oder der Behandlungsdauer. Für Details zu Risiko-Minimierungs-Maßnahmen siehe Abschnitt 3.4.4.

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Das Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht (1).

Im European Public Assessment Report für OCALIVA[®] wird unter den Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen aufgeführt (2):

- Regelmäßige Sicherheitsberichte

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

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

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

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

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

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

Im European Public Assessment Report für OCALIVA® wird unter den Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels auf folgende Maßnahmen verwiesen:(2)

- Risk Management Plan (Details siehe Abschnitt 3.4.4)
- Spezifische Anforderung, für die bedingte Zulassung weitere Maßnahmen nach der Zulassung umzusetzen

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 7 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, schliesst der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:(2)

Beschreibung	Fällig am
<p>Interventionelle Studie 747-302: Beschreibung: Um die Wirksamkeit und Sicherheit von OCALIVA zu bestätigen, muss der Zulassungsinhaber die Studie 747-302 durchführen und die Resultate einreichen; dabei handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Bestätigungsstudie zur Untersuchung des klinischen Nutzens, der mit der OCALIVA-Behandlung bei Patienten mit PBC assoziiert ist, die auf die UDCA-Behandlung entweder nicht ansprechen oder sie nicht tolerieren können (auf der Basis klinischer Endpunkte). Rationale: Untersuchung des Einflusses von Obeticholsäure auf klinische Resultate bei Patienten mit PBC</p>	Abschlussbericht: 2023
<p>Interventionelle Studie 747-401: Beschreibung: Um die Wirksamkeit und Sicherheit von OCALIVA zu bestätigen, muss der Zulassungsinhaber die Studie 747-401 durchführen und die Resultate einreichen; dabei handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von OCALIVA bei Patienten mit PBC und mäßig schwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung. Rationale: Untersuchung von mangels Daten ungeklärter Fragestellungen bei Patienten mit weiter fortgeschrittener Lebererkrankung</p>	Abschlussbericht: 2020

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Folgende Anforderungen wurden festgelegt als Aktivitäten des pharmazeutischen Unternehmens, um die Risiken bei der Anwendung von Obeticholsäure zu minimieren und einen bestimmungsgemäßen Gebrauch zu sichern. Bei seiner Bewertung kam der CHMP zu dem Schluss, dass durchgängig keine Risiko-Minimierungs-Maßnahmen notwendig sind, die über Hinweise in der Fach- und Patienten-Gebrauchsinformation und die Routine Pharmakovigilanz hinausgehen. Zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“) sind in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans folgende Risiken beschrieben und im aktuellen Status European Public Assessment Report (EPAR) aufgelistet (2).

Sicherheitsbedenken	Routine Risikominimierungs-Maßnahmen	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken:		
Pruritus	Fachinformation und Gebrauchsinformation	keine
Wichtige potentielle Risiken:		
Leberschädigung	Fachinformation und Gebrauchsinformation	keine
Atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse sekundär durch Lipidveränderungen	Fachinformation und Gebrauchsinformation	keine
Fehlende Informationen		
Verwendung bei Patienten mit anderen Begleiterkrankungen der Leber	Fachinformation und Gebrauchsinformation	keine
Verwendung bei Patienten mit moderater bis schwerer Leberschädigung (Child-Pugh B und C)	Fachinformation und Gebrauchsinformation	keine
Verwendung bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC)	Fachinformation und Gebrauchsinformation	keine
Verwendung nach Lebertransplantation	Fachinformation und Gebrauchsinformation	keine
Verwendung bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) und bei sehr alten Patienten (≥ 75 Jahre)	Fachinformation und Gebrauchsinformation	keine
Verwendung während Schwangerschaft und Stillzeit	Fachinformation und Gebrauchsinformation	keine
Langzeit-Sicherheit	Fachinformation und Gebrauchsinformation	keine

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

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

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Intercept Pharmaceuticals. Fachinformation OCALIVA (OCA) Tabletten [online]. 12.2016. [Aufgerufen am 23.12.2016]. URL: www.fachinfo.de.
2. European Medicines Agency. Assessment report - Ocaliva EMA/725757/2016 [online]. 2016. [Aufgerufen am 28.12.2016]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Public assessment report/human/004093/WC500218422.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004093/WC500218422.pdf).