

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

Cholsäure (Orphacol[®])

Laboratoires CTRS

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 07.05.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	11
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	14
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	19

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	14
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	15
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	17
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3 β -HSD	3 β -Hydroxy- Δ^5 -C ₂₇ -Steroid-Oxidoreduktase
Abs.	Absatz
AGEPS-EPHP	Agence Générale des Equipements et produits de santé - Etablissement Pharmaceutique des Hôpitaux de Paris
ALT	Alanin-Transaminase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	beziehungsweise
CTRS	Cell Therapies Research & Services
Dr.	Doktor
Δ^4 -3-oxoR	Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC-MS	Gas Chromatography-Mass Spectrometry
ggf.	gegebenenfalls
GGT	γ -Glutamyl-Transaminase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Halbs.	Halbsatz
SGB V	Fünftes Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung

1 Modul 1 - allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	<i>Laboratoires CTRS</i>
Anschrift:	Rue de l'Est 63 92100 Boulogne-Billancourt Frankreich

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Andreas Vogel
Position:	Regulatory Affairs Director
Adresse:	Rue de l'Est 63 92100 Boulogne-Billancourt Frankreich
Telefon:	+49 33 14122 0974
Fax:	+49 33 14122 0236
E-Mail:	avogel@ctrs.fr

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	<i>Laboratoires CTRS</i>
Anschrift:	Rue de l'Est 63 92100 Boulogne-Billancourt Frankreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Cholsäure
Handelsname:	Orphacol®
ATC-Code:	A05AA03

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Cholsäure zählt zu den primären Gallensäuren, die für Cholesterolumhomöostase und Gallenfluss, sowie die Aufnahme von Lipiden und fettlöslichen Vitaminen essentiell sind. Sie folgen dem enterohepatischen Kreislauf.

Eine zentrale Stellung bei der Synthese primärer Gallensäuren nehmen die Enzyme Cholesterol-7 α -Hydroxylase und Sterol-12 α -Hydroxylase ein. Ihre Aktivität wird in Abhängigkeit der Konzentration primärer Gallensäuren durch eine *Feedback*-Hemmung kontrolliert.

Die Defizienz der, an der Synthese beteiligten 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase (3 β -HSD) oder Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase (Δ^4 -3-oxoR) bedingt, dass primäre Gallensäuren nicht oder nicht in ausreichender Menge produziert werden. Parallel werden abnormale, hepatotoxische, Gallensäuren gebildet. Durch die Störung der *Feedback*-Hemmung der Cholesterol-7 α -Hydroxylase und Sterol-12 α -Hydroxylase wird die Bildung dieser toxischen Gallensäuren nicht inhibiert, sodass sie in der Folge akkumulieren. Mit der Progredienz der Erkrankungen folgen dramatische, häufig letal verlaufende, Leberschädigungen.

Durch Cholsäuresubstitution wird die Expression der Cholesterol-7 α -Hydroxylase und der Sterol-12 α -Hydroxylase in Rahmen der *Feedback*-Hemmung herabreguliert und die Bildung der abnormalen Gallensäuren verhindert. Darüber hinaus kommt es zu einer Normalisierung des pathophysiologisch gestörten Gallenflusses.

Zum jetzigen Zeitpunkt ist in Deutschland kein Arzneimittel im Anwendungsgebiet von Orphacol® zugelassen.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Orphacol® ist angezeigt zur Behandlung von angeborenen Störungen der primären Gallensäuresynthese aufgrund eines 3β-Hydroxy-Δ ⁵ -C ₂₇ -Steroid-Oxidoreduktase-Mangels oder eines Δ ⁴ -3-Oxosteroid-5β-Reduktase-Mangels bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen im Alter von einem Monat bis 18 Jahren und bei Erwachsenen.	12.09.2013	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
Für Cholsäure wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. ^b		
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Aufgrund des Status ^c eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens ist der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen mit der Zulassung festgestellt (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V). Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). Abs.: Absatz, SGB: Sozialgesetzbuch, Halbs.: Halbsatz		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Orphacol[®] wurde gemäß EU/3/02/127 am 18.02.2002 als Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen durch die *Agence Générale des Equipements et produits de santé-Etablissement Pharmaceutique des Hôpitaux de Paris* (AGEPS-EPHP) ausgewiesen. Gemäß der Anlage II.1 zu Kapitel 5 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V sind für Arzneimittel, die zur Behandlung seltener Erkrankungen zugelassen die Abschnitte 1.4 und 1.5 nicht auszufüllen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Nicht auszufüllen, gemäß Anlage II.1 zu Kapitel 5 (VerfO).

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
Nicht auszufüllen, gemäß Anlage II.1 zu Kapitel 5 (VerfO).		
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Nicht auszufüllen, gemäß Anlage II.1 zu Kapitel 5 (VerfO).

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die 3β -HSD- und Δ^4 -3-oxoR-Defizienz wurden bei Patienten im frühen Kindesalter beschrieben. Für die 3β -HSD-Defizienz hingegen existieren ebenso Falldokumentationen einer erstmaligen Manifestation bei erwachsenen Patienten.

Geschlechts- oder altersspezifische Besonderheiten existieren nach heutigem Kenntnisstand nicht. Aussagen zur Zielpopulation basieren hauptsächlich auf Dokumentationen aus dem europäischen und nordamerikanischen Raum, die in nur sehr wenigen Studienzentren erhoben worden sind. Folglich ist die Varianz bei der ethnischen Zugehörigkeit und dem Alter groß, ebenso lassen sich, aufgrund der geringen Fallzahlen, keine Aussagen über Inzidenz und Prävalenz in Abhängigkeit von dem Lebensalter treffen.

Der Genotyp der Erkrankungen ist ausgeprägt heterogen. Defekte der 3β -HSD und Δ^4 -3-oxoR können durch verschiedene genetische Veränderungen verursacht werden, dabei ist entsprechend des autosomal rezessiven Erbganges der Genotyp der Patienten überwiegend homozygot. Allerdings sind auch *compound*-heterozygote Genotypen dokumentiert. Bei diesen treten im Gegensatz zu dem homozygoten Genotyp Mutationen auf beiden Allelen auf.

Die Zielpopulation im Anwendungsgebiet entspricht der Gesamtzahl Patienten mit angeborenen Störungen der primären Gallensäure-Biosynthese aufgrund einer 3β -HSD- oder Δ^4 -3-oxoR-Defizienz.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die Darstellung des therapeutischen Bedarfs bei der Behandlung der 3β -HSD- oder Δ^4 -3-oxoR-Defizienz erfolgt beziehungsweise auf die Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Sicherheit*.

Aufgrund der hohen Krankheitslast, sowie des dramatischen, durch eine hohe Letalität gekennzeichneten Verlaufs, der unbehandelten 3β -HSD- und Δ^4 -3-oxoR-Defizienz ist der therapeutische Bedarf in Hinblick auf die Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität* und *Lebensqualität* erheblich. Eine medikamentöse Vergleichstherapie existiert nicht, die einzige therapeutische Alternative ist die Lebertransplantation.

Unter Cholsäuretherapie sind in historischen Patientenverläufen dauerhafte Erfolge beschrieben. Im Verlauf der Therapie sind keine Todesfälle oder Einschränkungen der Leberfunktion, die eine Lebertransplantation als lebensrettende Notfallmaßnahme erforderlich machten, dokumentiert. Die Patienten waren symptomfrei, sodass von einem der gesunden Normalbevölkerung entsprechenden Lebensqualitäts-Niveau ausgegangen werden kann.

Bei Abwesenheit schwerer Nebenwirkungen erfüllt der Therapieeffekt die Kriterien eines *dramatischen Effektes*, da unter Therapie die Umkehr des deterministischen Krankheitsverlaufes möglich ist und keine weiteren medikamentösen Behandlungsoptionen existieren.

Es kann von einem erheblichen medizinischen Zusatznutzen und der vollständigen Deckung des therapeutischen Bedarfs ausgegangen werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	3β -HSD- oder Δ^4 -3-oxoR-Defizienz	19 (9 – 24)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	3 β -HSD- oder Δ^4 -3-oxoR-Defizienz	Säuglinge, Kinder und Jugendliche im Alter von einem Monat bis 18 Jahren und Erwachsene mit angeborenen Störungen der primären Gallensäuresynthese aufgrund eines 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C ₂₇ -Steroid-Oxidoreduktase-Mangels oder eines Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Mangels	erheblich	19
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	3 β -HSD- oder Δ^4 -3-oxoR-Defizienz	Orphacol® 37.178,90 – 369.752,30	Orphacol® 706.399,10 – 7.025.293,70
		Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen ^b 274,00	Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen ^b 5.206,00
		<u>Summe im ersten Behandlungsjahr^b</u> 37.452,90 – 370.026,30	<u>Summe im ersten Behandlungsjahr^b</u> 711.605,10 – 7.030.499,70
		Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen ^c 137,00	Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen ^c 2.603,00
		<u>Summe im zweiten Behandlungsjahr^c</u> 37.315,90 – 369.889,30	<u>Summe im zweiten Behandlungsjahr^c</u> 709.002,10 – 7.027.896,70
		Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen ^d 68,50	Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen ^d 1.301,50
		<u>Summe nach der Einleitungsphase^d</u> 37.247,40 – 369.820,80	<u>Summe nach der Einleitungsphase^d</u> 707.700,60 – 7.026.595,20
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Im ersten Behandlungsjahr sind die Patienten mindestens alle drei Monate durch die entsprechende Analyse zu untersuchen.</p> <p>c: Im zweiten Behandlungsjahr sind die Patienten mindestens alle sechs Monate durch die entsprechende Analyse zu untersuchen.</p> <p>d: Nach der Einleitungsphase sind die Patienten mindestens einmal jährlich durch die entsprechende Analyse zu untersuchen.</p>			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Orphacol® 706.399,10 – 7.025.293,70
Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen ^a 5.206,00 <u>Summe im ersten Behandlungsjahr^a</u> 711.605,10 – 7.030.499,70
Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen ^b 2.603,00 <u>Summe im zweiten Behandlungsjahr^b</u> 709.002,10 – 7.027.896,70
Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen ^c 1.301,50 <u>Summe nach der Einleitungsphase^c</u> 707.700,60 – 7.026.595,20
a: Im ersten Behandlungsjahr sind die Patienten mindestens alle drei Monate durch die entsprechende Analyse zu untersuchen. b: Im zweiten Behandlungsjahr sind die Patienten mindestens alle sechs Monate durch die entsprechende Analyse zu untersuchen. c: Nach der Einleitungsphase sind die Patienten mindestens einmal jährlich durch die entsprechende Analyse zu untersuchen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	3 β -HSD- oder Δ^4 -3-oxoR-Defizienz	Säuglinge, Kinder und Jugendliche im Alter von einem Monat bis 18 Jahren und Erwachsene mit angeborenen Störungen der primären Gallensäuresynthese aufgrund eines 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C ₂₇ -Steroid-Oxidoreduktase-Mangels oder eines Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Mangels	Orphacol® 37.178,90 – 369.752,30	Orphacol® 706.399,10 – 7.025.293,70
			Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen ^b 274,00	Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen ^b 5.206,00
			<u>Summe im ersten Behandlungsjahr^b</u> 37.452,90 – 370.026,30	<u>Summe im ersten Behandlungsjahr^b</u> 711.605,10 – 7.030.499,70
			Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen ^c 137,00	Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen ^c 2.603,00
			<u>Summe im zweiten Behandlungsjahr^c</u> 37.315,90 – 369.889,30	<u>Summe im zweiten Behandlungsjahr^c</u> 709.002,10 – 7.027.896,70
			Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen ^d 68,50	Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen ^d 1.301,50
			<u>Summe nach der Einleitungsphase^d</u> 37.247,40 – 369.820,80	<u>Summe nach der Einleitungsphase^d</u> 707.700,60 – 7.026.595,20
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Im ersten Behandlungsjahr sind die Patienten mindestens alle drei Monate durch die entsprechende Analyse zu untersuchen.</p> <p>c: Im zweiten Behandlungsjahr sind die Patienten mindestens alle sechs Monate durch die entsprechende Analyse zu untersuchen.</p> <p>d: Nach der Einleitungsphase sind die Patienten mindestens einmal jährlich durch die entsprechende Analyse zu untersuchen.</p>				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Orphacol® 706.399,10 – 7.025.293,70
Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen ^a 5.206,00 <u>Summe im ersten Behandlungsjahr^a</u> 711.605,10 – 7.030.499,70
Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen ^b 2.603,00 <u>Summe im zweiten Behandlungsjahr^b</u> 709.002,10 – 7.027.896,70
Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen ^c 1.301,50 <u>Summe nach der Einleitungsphase^c</u> 707.700,60 – 7.026.595,20
a: Im ersten Behandlungsjahr sind die Patienten mindestens alle drei Monate durch die entsprechende Analyse zu untersuchen. b: Im zweiten Behandlungsjahr sind die Patienten mindestens alle sechs Monate durch die entsprechende Analyse zu untersuchen. c: Nach der Einleitungsphase sind die Patienten mindestens einmal jährlich durch die entsprechende Analyse zu untersuchen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
Für Cholsäure wird keine Zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt ^b	nicht zutreffend.	nicht zutreffend.	nicht zutreffend.	nicht zutreffend.	nicht zutreffend.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Aufgrund des Status^c eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens ist der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen mit der Zulassung festgestellt (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V). Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V).
Abs: Absatz, SGB: Sozialgesetzbuch, Halbs.: Halbsatz

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Qualifikationen von Ärzten und Ärztinnen/Diagnostik

Die Therapie der β -HSD- oder der Δ^4 -3-oxoR-Defizienz ist von einem Hepatologen einzuleiten und zu überwachen. Bereits vor der Markteinführung ist ein Schulungsprogramm für Ärzte implementiert worden. In dem Programm wird Schulungsmaterial zu Diagnostik und Therapie bereitgestellt und über Risiken informiert.

Überwachungsmaßnahmen

Die Abgabe von Orphacol[®] erfolgt als Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung. Die Behandlung ist von einem Hepatologen einzuleiten und zu überwachen. Die Maßgaben zur Überwachung gelten sowohl für die Therapie von Patienten, die erstmalig mit Gallensäure- oder Cholsäurepräparaten behandelt werden, als auch für diejenigen, die bereits im Vorfeld verwandte Medikationen erhalten haben und sind im ersten Behandlungsjahr mindestens alle drei Monate, im zweiten Jahr alle sechs Monate und nachfolgend mindestens einmal jährlich durchzuführen.

Die Überwachung bezieht sich auf die Gallensäurespiegel in Serum und/oder Urin durch *Gas Chromatography-Mass Spectrometry* (GC-MS) oder ein gleichwertiges Verfahren. Im Besonderen sind die Spiegel der pathologischen Metabolite zu bestimmen. Anhand der Untersuchungsergebnisse sind gegebenenfalls Dosisanpassungen vorzunehmen, sodass die Konzentration der abnormalen Gallensäuren die größtmögliche Reduktion erfährt.

γ -Glutamyl-Transaminase (GGT)-Wert, Alanin-Transaminase (ALT)-Level und der Gallensäuregehalt im Serum sind mit gleicher Frequenz zu bestimmen, da eine parallele Erhöhung dieser Parameter zu den Charakteristika einer Überdosierung zählt.

Bezüglich der Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, für die weder eine β -HSD- noch eine Δ^4 -3-oxoR-Defizienz ursächlich ist, liegen keine Erfahrungen vor. Es kann keine Dosisempfehlung angegeben werden und eine engmaschige Überwachung ist angezeigt.

Die ununterbrochene Einnahme von Orphacol[®] während der Schwangerschaft ist obligat. Schwangere und ihre ungeborenen Kinder sind engmaschig zu überwachen.

Interaktionen

Die gleichzeitige Anwendung von Phenobarbital ist bei Behandlung mit Orphacol[®] kontraindiziert.

Eine gleichzeitige Anwendung von Orphacol[®] und Ciclosporin ist zu vermeiden. Ist sie dennoch erforderlich, sind der Gallensäurespiegel im Serum und im Urin zu überwachen und die Cholsäuredosis entsprechend anzupassen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Orphacol[®] und Gallensäuresequestranten, wie Cholestyramin, Colestipol und Colesevelam ist zwischen den Medikamenteneinnahmen ein Zeitraum von mindestens fünf Stunden einzuhalten.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Orphacol[®] und Antazida, wie Aluminiumhydroxid ist zwischen den Medikamenteneinnahmen ein Zeitraum von mindestens fünf Stunden einzuhalten.