

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Cholsäure (Orphacol®)*

*Laboratoires CTRS*

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zu-  
gelassene Anwendungsgebiete

Stand:07.05.2014

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	16
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	16
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	16
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	17
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	17

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	16
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	17

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Chemische Struktur von Cholsäure .....	9
Abbildung 2-2: Biosynthese der primären Gallensäuren. Modifikationen des steroidalen Grundgerüsts.....	11
Abbildung 2-3: Regulation der Expression der Cholesterol-7 $\alpha$ -Hydroxylase und Sterol-12 $\alpha$ -Hydroxylase durch <i>Feedback</i> -Hemmung .....	12

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
°C	Grad Celsius
3 $\beta$ -HSD	3 $\beta$ -Hydroxy- $\Delta^5$ -C <sub>27</sub> -Steroid-Oxidoreduktase
AGEPS-EPHP	Agence Générale des Equipements et produits de santé - Etablissement Pharmaceutique des Hôpitaux de Paris
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
BSEP	Bile Salt Excretion Pump
bzw.	beziehungsweise
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CTRS	Cell Therapies Research & Services
CTX	Cerebrotendinous xanthomatosis
$\Delta^4$ -3-oxoR	$\Delta^4$ -3-Oxosteroid-5 $\beta$ -Reduktase
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FXR	Farnesoid X Receptor
LRH-1	Liver Receptor Homolog-1
LXR $\alpha$	Liver X Receptor $\alpha$
M	Molar
mg	Milligramm
PZN	Pharmazentralnummer
SGB V	Fünftes Sozialgesetzbuch
SHP	Short Heterodimeric Partner
z. B.	zum Beispiel

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

*Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.*

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Cholsäure
<b>Handelsname:</b>	Orphacol®
<b>ATC-Code:</b>	A05AA03

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.*

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
10417824	EU/1/13/870/001	50 mg	30 Kapseln
10417830	EU/1/13/870/002	50 mg	60 Kapseln
10417847	EU/1/13/870/004	250 mg	30 Kapseln

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Cholsäure (Orphacol<sup>®</sup>) ist indiziert zur Therapie hereditärer enzymatischer Defekte der Gallensäure-Biosynthese, die auf Defizienz der 3 $\beta$ -Hydroxy- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-Steroid-Oxidoreduktase (3 $\beta$ -HSD) oder der  $\Delta^4$ -3-Oxosteroid-5 $\beta$ -Reduktase ( $\Delta^4$ -3-oxoR) beruhen. Cholsäure wird zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab einem Alter von einem Monat angewendet, bei denen die Produktion von Gallenflüssigkeit, aufgrund dieser vererblichen Gendefekte, verhindert ist. [16]

### Zentrale Aussagen zu Orphacol® (Cholsäure), Defekten der Biosynthese der Gallensäuren und dem Wirkmechanismus der Cholsäure

Aufgrund der Komplexität dieses Abschnittes werden im Folgenden die zentralen Aussagen zusammengefasst:

#### *Cholsäure*

- Es werden primäre und sekundäre Gallensäuren unterschieden. Primäre Gallensäuren werden synthetisiert, sekundäre und tertiäre Gallensäuren entstehen im Darm unter Einfluss der bakteriellen Flora aus den primären Gallensäuren. [24]
- Die primären Gallensäuren, Cholsäure und Chenodeoxycholsäure, werden in den Hepatozyten der Leber synthetisiert. [19;23;24]
- Die primären Gallensäuren werden von der Leber ausgehend in die Gallenblase sekretiert und dort gespeichert. [19]
- Im Dünndarm sind Gallensäuren für die Aufnahme von Lipiden und fettlöslichen Vitaminen, sowie für die Cholesterolumhomöostase unerlässlich. [19;23]
- Gallensäuren sind für die Aufrechterhaltung des Gallenflusses essentiell. Sie folgen einem enterohepatischen Kreislauf. [24]
- Die primären und sekundären Gallensäuren werden zu über 90 % durch den enterohepatischen Kreislauf zurückgewonnen und sind weiterhin physiologisch wirksam. [19;23;24]

#### *Defekte der Biosynthese der Gallensäuren*

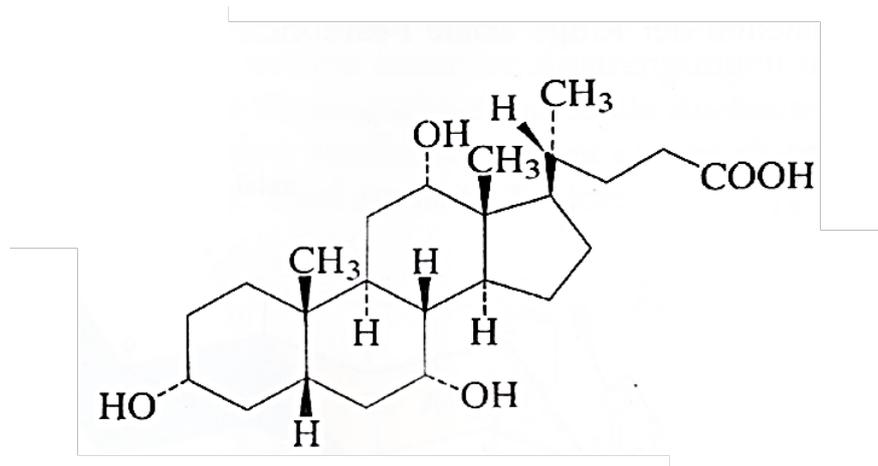
- Entsprechend dem heutigen Kenntnisstand sind 17 Enzyme in der Biosynthese der Gallensäuren involviert. [21;24;28]
- Cholesterol-7 $\alpha$ -Hydroxylase ist das Enzym, das die Reaktionsgeschwindigkeit bestimmt. [24;28;29]
- Cholesterol-7 $\alpha$ -Hydroxylase und Sterol-12 $\alpha$ -Hydroxylase sind die, an der Biosynthese beteiligten Enzyme, die durch die primären Gallensäuren entsprechend einer *Feedback*-Hemmung reguliert werden. [3;10;12;20;22;24]
- 3 $\beta$ -Hydroxy- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-Steroid-Oxidoreduktase und  $\Delta^4$ -3-Oxosteroid-5 $\beta$ -Reduktase katalysieren Reaktionen, die im Zuge der Synthese von substantieller Bedeutung sind. Der Ausfall ihrer Aktivität kann nicht durch isoenzymatische Reaktionen kompensiert werden. [8;28;30;32]

*Wirkmechanismus der Cholsäure*

- Ein Mangel an der  $3\beta$ -Hydroxy- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-Steroid-Oxidoreduktase oder der  $\Delta^4$ -3-Oxosteroid-5 $\beta$ -Reduktase hat zur Folge, dass primäre Gallensäuren nicht oder nicht in ausreichender Form produziert werden. [28] Abnormale Gallensäuren werden an Stelle der primären Gallensäuren gebildet und wirken hepatotoxisch. [2;28;32]
- In Abwesenheit der primären Gallensäuren, bleibt die Inhibition von Cholesterol-7 $\alpha$ -Hydroxylase und Sterol-12 $\alpha$ -Hydroxylase aus, sodass die abnormalen Gallensäuren ungehemmt gebildet werden. [28]
- Durch die Gabe von Cholsäure wird die endogen nicht oder nur in geringem Maß vorhandene Cholsäure substituiert. Die zugeführte Cholsäure bewirkt eine Herabregulation der Expression der Cholesterol-7 $\alpha$ -Hydroxylase und der Sterol-12 $\alpha$ -Hydroxylase durch eine physiologische *Feedback*-Hemmung, sodass die Bildung der abnormalen Gallensäuren unterbunden wird. Darüber hinaus bewirkt die Cholsäure die Wiederherstellung des physiologischen Zustandes des Gallenflusses. [28]

Cholsäure:

Cholsäure,  $3\alpha,7\alpha,12\alpha$ -Trihydroxycholansäure, ATC-Code: A05AA03, ist ein weiß bis cremefarbenes, kristallines Pulver, das strukturell in die Gruppe der tetracyclischen Alkane einzuordnen ist (Abbildung 2-1). [34] Es zeichnet sich durch sehr schlechte Löslichkeit in Wasser und 0,1 M Salzsäure, sowie schlechte Löslichkeit in 0,1 M Natronlauge aus. Cholsäure ist löslich in Eisessig, sowie anderen organischen Lösemitteln. Die gesättigte Lösung weißt bei 20 °C einen pH-Wert von 4,4 auf. Im Gegensatz zu Natriumchololat, dem Natriumsalz der Cholsäure, wirkt sie nicht hygroskopisch. Cholsäure besitzt große Hitzestabilität, ihr Schmelzpunkt liegt bei etwa 200 °C. [6]



Quelle: [34]

Abbildung 2-1: Chemische Struktur von Cholsäure

Die Synthese der primären Gallensäuren, Cholsäure und Chenodeoxycholsäure, findet in den Hepatozyten aus dem Vorläufermolekül Cholesterol statt. Diese *de novo*-Synthese der Gallensäuren spielt allerdings physiologisch eine untergeordnete Rolle. [19;23;24] Vielmehr werden mehr als 90 % der Gallensäuren über den enterohepatischen Kreislauf zurückgewonnen und können weiterhin ihre physiologische Funktion ohne *de novo*-Synthese ausüben.

*Enterohepatischer Kreislauf*

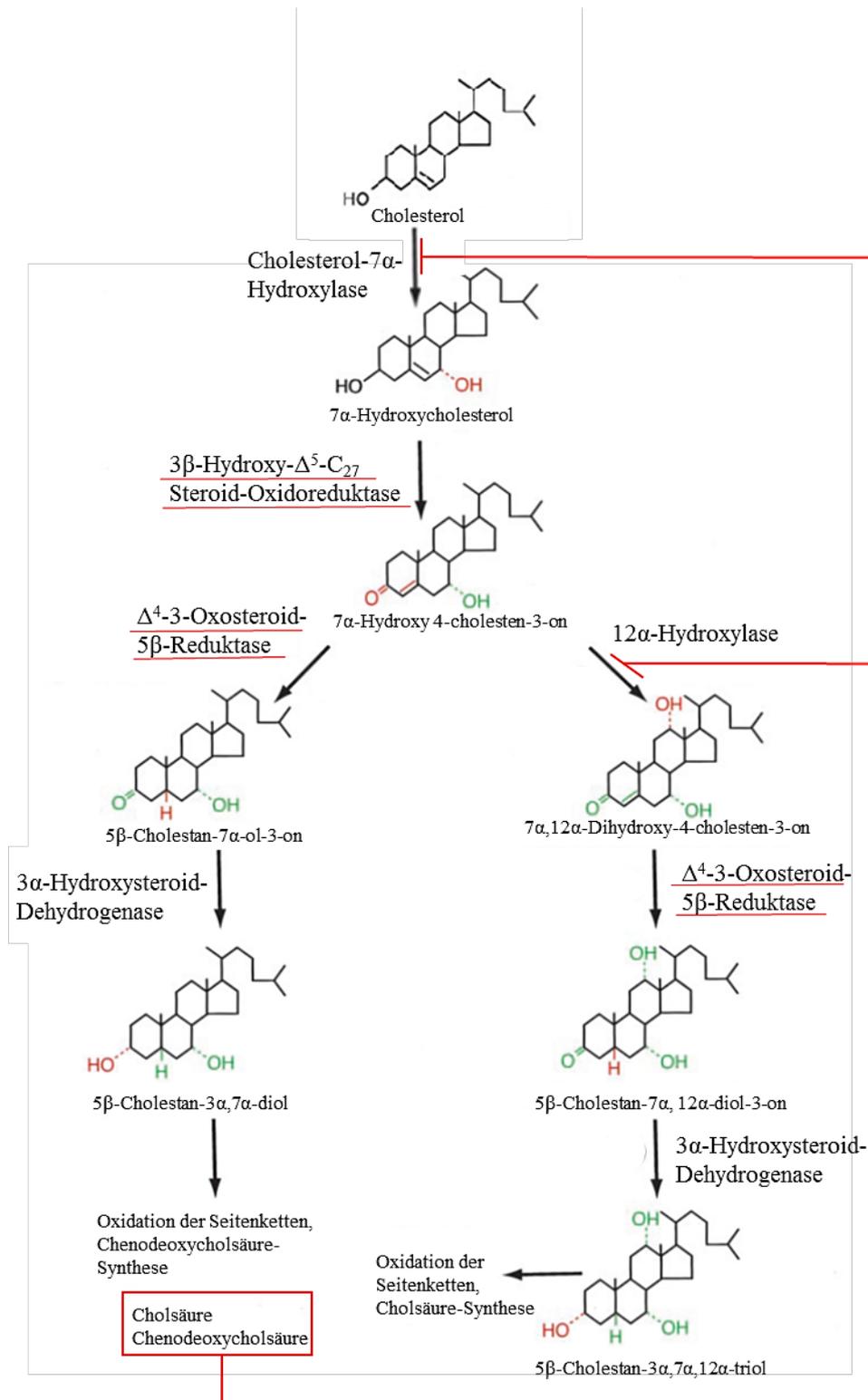
Von der Leber ausgehend werden die primären Gallensäuren in konjugierter Form in die Gallenblase sekretiert und dort gespeichert. Physiologisch ermöglichen sie im Dünndarm die Aufnahme von Lipiden und fettlöslichen Vitaminen, die an Lipoproteine gebunden wiederum zur Leber transportiert und dort metabolisiert werden. Die primären Gallensäuren sind darüber hinaus für die Cholesterollhomöostase verantwortlich. Aus dem enterohepatischen Kreislauf gelangen sie, nach der Resorption im terminalen Ileum, über die Pfortader zurück zur Leber. [23;24;28] Ein geringer Teil der primären Gallensäuren, der das Kolon erreicht, wird dort durch die mikrobielle Flora dekonjugiert und durch anschließende Reaktionen in sekundäre Gallensäuren, wie Deoxycholsäure und Lithocholsäure überführt, die teilweise über die Feces ausgeschieden [23] oder über den enterohepatischen Kreislauf resorbiert werden. [31]

*Gallensäure de novo-Synthese*

Die Synthese der primären Gallensäuren erfolgt durch eine Folge katalysierter Reaktionen, in deren Ablauf nach heutigem Kenntnisstand 17 verschiedene Enzyme involviert sind. Im Verlauf dieser Reaktionen werden sowohl das steroidale Grundgerüst des Cholesterols als auch seine Seitenketten modifiziert. [21;24;28]. Die Hydroxylierung des Cholesterols bildet den Ausgangspunkt der Gallensäure-Biosynthese (Abbildung 2-2). Verschiedene Isoenzyme für die Initialisierung des Stoffwechselschrittes sind bekannt, die Cholesterol-7 $\alpha$ -Hydroxylase ist jedoch als reaktionsgeschwindigkeitsbestimmendes Enzym des klassischen/neutralen Syntheseweges der Cholsäure in der Leber essentiell. Alternative Stoffwechselwege sind in bestimmten Entwicklungsstadien, in spezifischen Geweben oder unter pathologischen Konditionen von Relevanz, in denen die Cholesterol-7 $\alpha$ -Hydroxylase nicht oder nicht in ausreichender Menge vorhanden ist. [24;28;29]

Das hydroxylierte Intermediat 7 $\alpha$ -Hydroxycholesterol wird durch 3 $\beta$ -Hydroxy- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-Steroid-Oxidoreduktase (3 $\beta$ -HSD) in 7 $\alpha$ -Hydroxy 4-cholesten-3-on überführt (Abbildung 2-2). Dieses Molekül dient sowohl als Vorläufer für die Cholsäure- als auch die Chenodeoxycholsäuresynthese. [24;28]

Das Verhältnis der primären Gallensäuren zueinander ist direkt von der Aktivität der Sterol-12 $\alpha$ -Hydroxylase abhängig. [21] Wird durch dieses Enzym eine weitere Hydroxylgruppe in das Molekül eingeführt, bevor die  $\Delta^4$ -3-oxoR die Reduktion der Doppelbindung katalysiert, ist die Reaktionsfolge eingeleitet, die zur Synthese der Cholsäure führt. Unterbleibt die Hydroxylierung durch die Sterol-12 $\alpha$ -Hydroxylase, entsteht hingegen Chenodeoxycholsäure (Abbildung 2-2). Die Produkte, der in beiden Fällen anschließenden, durch  $\Delta^4$ -3-oxoR katalysierten, Reaktionen sind 5 $\beta$ -Cholestan-7 $\alpha$ -ol-3-on und 5 $\beta$ -Cholesten-7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -diol-3-on. Durch Beteiligung der 3 $\alpha$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase entstehen 5 $\beta$ -Cholestan-3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -diol beziehungsweise 5 $\beta$ -Cholestan-3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -triol (Abbildung 2-2) [24], die die Ausgangsmoleküle für verschiedene Oxidationsreaktionen der Seitenketten bilden, bevor die Gallensäuren abschließend mit Aminosäuren konjugiert werden und auf diese Weise ihren amphiphatischen Charakter erhalten. [24;28]

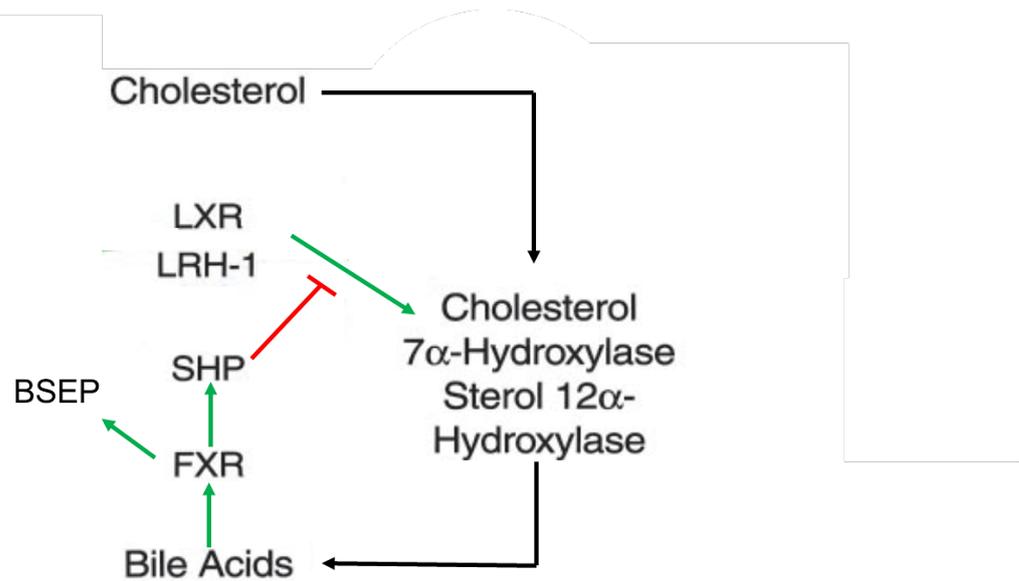


Quelle: modifiziert nach [24]

Abbildung 2-2: Biosynthese der primären Gallensäuren. Modifikationen des steroidalen Grundgerüsts

*Feedback-Hemmung*

Die Bildung der Gallensäuren unterliegt einem streng regulierten Mechanismus und eine Repression der beteiligten Enzyme findet bereits auf Transkriptionsebene im Zellkern statt (Abbildung 2-3). Sind Gallensäuren im Überschuss vorhanden, so binden diese als Agonisten an den nukleären *Farnesoid X Receptor* (FXR), der seinerseits die Transkription des *Short Heterodimeric Partner* (SHP) auslöst. SHP wirkt auf zwei weitere nukleäre Rezeptoren, *Liver X Receptor  $\alpha$*  (LXR $\alpha$ ) und *Liver Receptor Homolog-1* (LRH-1). Die durch LXR $\alpha$  und LRH-1 bedingte Aktivierung der Gene, die für die Cholesterol-7 $\alpha$ -Hydroxylase und die Sterol-12 $\alpha$ -Hydroxylase kodieren, wird so unterbunden. Die Biosynthese der Gallensäuren ist folglich durch eine *Feedback-Hemmung* limitiert. [3;10;12;20;22;24] Durch den Agonist-gebundenen FXR wird außerdem die Expression eines Adenosintriphosphat (ATP)-abhängigen Transporters in der Membran der Hepatozyten, der *Bile Salt Excretion Pump* (BSEP) (Abbildung 2-3), stimuliert. Bei ausreichender Konzentration an primären Gallensäuren wird auf diese Weise zusätzlich der Transport der Gallensäuren und damit der Gallenfluss aus den Hepatozyten in die Canaliculi biliferi angeregt. [18;23]



Quelle: modifiziert nach [24]

Abbildung 2-3: Regulation der Expression der Cholesterol-7 $\alpha$ -Hydroxylase und Sterol-12 $\alpha$ -Hydroxylase durch *Feedback-Hemmung*

### Defekte der Biosynthese der Gallensäuren

Die Biosynthese der Gallensäuren kann durch unterschiedliche Defekte betroffen sein. Es ist zwischen Stoffwechselstörungen zu differenzieren, die die Modifikation der Seitenketten betreffen und Defekten, die den Aufbau des steroidalen Grundgerüsts pathologisch beeinflussen. [28;30]. Während sich das klinische Bild bei Patienten mit genetischen Defekten, die die Modifikation der Seitenketten betreffen, durch neurologische Störungen auszeichnet [7;15;28;35], ist bei Erkrankungen, die zu defizitärer Modifikation des steroidalen Grundgerüsts führen, eine progressive Cholestase charakteristisch. [1;8;13;28;29;30;33]

#### *3 $\beta$ -Hydroxy- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-Steroid-Oxidoreduktase- und $\Delta^4$ -3-Oxosteroid-5 $\beta$ -Reduktase-Defizienz*

Die Enzyme 3 $\beta$ -HSD und  $\Delta^4$ -3-oxoR sind während der Gallensäure-Biosynthese von substantieller Bedeutung für die Modifikation des steroidalen Grundgerüsts. Die Funktionen beider Enzyme können nicht durch Isoenzyme anderer Gewebe ersetzt werden, sodass in Abwesenheit der enzymatischen Funktionen die Synthese der Gallensäuren ausbleibt und intrahepatische Cholestase sowie Leberschädigungen resultieren. [8;28;30;32]

#### *3 $\beta$ -Hydroxy- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-Steroid-Oxidoreduktase-Defizienz*

Die 3 $\beta$ -HSD-Defizienz bezeichnet einen autosomal rezessiv vererbten genetischen Defekt. Es wurden unterschiedliche Mutationen auf dem *HSD3B7*-Gen auf Chromosom 16p11.2–12 identifiziert, die die hereditäre Erkrankung hervorrufen. [5;25] Der Phänotyp der Krankheit zeichnet sich zunächst durch Akkumulation von 7 $\alpha$ -Hydroxycholesterol aus, das durch anschließende enzymatisch katalysierte Reaktionen nicht in primäre, sondern abnormale und hepatotoxische Gallensäuren umgewandelt wird. Aufgrund ihres hydrophilen Charakters ist der Transport dieser Moleküle über die canalikuläre Membran inhibiert und ihre Akkumulation in den Hepatozyten die Folge. [2;32]

Bedingt durch eine 3 $\beta$ -HSD-Defizienz ist nicht allein die Bildung der primären Gallensäuren inhibiert, es unterbleibt auch eine Repression der Cholesterol-7 $\alpha$ -Hydroxylase und der Sterol-12 $\alpha$ -Hydroxylase. Durch das Ausbleiben der physiologischen *Feedback*-Hemmung kommt es zu einer unbegrenzten Bildung der hepatotoxischen Gallensäuren. [28] Der Stoffwechseldefekt zeigt sich häufig schon im Kindesalter durch ein klinisches Bild, das durch fortschreitende Cholestase, Ikterus, Hepatitis, Splenomegalie, Steatorrhoe, sowie durch Malabsorption von Lipiden und Vitaminen aus dem Dünndarm gekennzeichnet ist. [2;8;11;24;28;32] Im weiteren Krankheitsverlauf folgen Leberzirrhose und Leberversagen, sodass die Erkrankung sich unbehandelt durch eine hohe Letalität auszeichnet. [2;8]

### *$\Delta^4$ -3-Oxosteroid-5 $\beta$ -Reduktase-Defizienz*

Die  $\Delta^4$ -3-oxoR-Defizienz ist eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung. Das für das Enzym kodierende Gen wurde identifiziert und seine Lokalisation auf dem Genom bestimmt. [4;14] Es wurden unterschiedliche Mutationen im *SRD5B1/AKR1D1*-Gen diagnostiziert, die zum Phänotyp der Erkrankung führen. [14;17;28] Der enzymatische Defekt führt zunächst zur Akkumulation von  $7\alpha$ -Hydroxy-4-cholesten-3-on und  $7\alpha,12\alpha$ -Dihydroxy-4-cholesten-3-on (3-oxo- $\Delta^4$ -Gallensäuren) (Abbildung 2-2). Diese Intermediate werden in 3-oxo- $7\alpha$ -Hydroxy-4-cholensäure und 3-oxo- $7\alpha,12\alpha$ -Dihydroxy-4-cholensäure umgewandelt, die 90 % der Gallensäuren im Urin ausmachen, während im Serum *Allo*-Chenodeoxycholsäure, *Allo*-Cholsäure und 3-oxo- $\Delta^4$ -Gallensäuren in hohen Konzentrationen auftreten. Aufgrund ihres hydrophilen Charakters ist der Transport dieser Moleküle über die canalikuläre Membran inhibiert und ihre Akkumulation in den Hepatozyten die Folge. [28]

Bedingt durch das Fehlen der primären Gallensäuren im Fall einer  $\Delta^4$ -3-oxoR-Defizienz unterbleibt auch die physiologische *Feedback*-Hemmung der Cholesterol- $7\alpha$ -Hydroxylase und der Sterol- $12\alpha$ -Hydroxylase. Dies hat zur Folge, dass die Bildung der hepatotoxischen Gallensäuren ungehemmt abläuft. [28] Der Stoffwechseldefekt zeigt sich häufig schon im Kindesalter durch ein klinisches Bild, das durch Hepatitis und Cholestase, begleitet von digestiver Malabsorption, gekennzeichnet ist. [2] Im weiteren Krankheitsverlauf folgen Leberzirrhose und Leberversagen, sodass die Erkrankung in unbehandelter Form im ersten Lebensjahr hoch letal ist. [2;28]

### Wirkmechanismus

Die therapeutische Wirkung von Cholsäure beruht zum einen auf der Supplementierung der endogen nicht oder nur in geringem Maß vorhandenen Cholsäure bei Patienten mit  $3\beta$ -Hydroxy- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-Steroid-Oxidoreduktase ( $3\beta$ -HSD)- oder  $\Delta^4$ -3-Oxosteroid-5 $\beta$ -Reduktase ( $\Delta^4$ -3-oxoR)-Defizienz, zum anderen auf der Herabregulation der Expression der Cholesterol- $7\alpha$ -Hydroxylase und der Sterol- $12\alpha$ -Hydroxylase durch eine physiologische *Feedback*-Hemmung. [28] Durch die Gabe von Cholsäure wird auf diese Weise die Akkumulation von abnormalen toxischen Gallensäuren in den Hepatozyten vermieden und darüber hinaus durch eine Förderung des Gallenflusses, die biliäre Eliminierung toxischer Substanzen ermöglicht. Außerdem fördert die emulgierende Wirkung der Gallensäuren die digestive Aufnahme von Lipiden und fettlöslichen Vitaminen aus der Nahrung. Eine Lebertransplantation, die für unbehandelte Patienten häufig die einzige lebensrettende Möglichkeit bietet, ist unter kontinuierlicher Gabe von Cholsäure lediglich in einem einzelnen Fall dokumentiert worden. [5] Die Therapie mit Cholsäure ermöglicht somit eine dramatische Verbesserung des Gesamtüberlebens. [11;26;27;28]

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

*Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Orphacol<sup>®</sup> wurde am 18.02.2002 als Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen EU/3/02/127 (Anerkennung des *Orphan Drug* Status in der Europäischen Union (EU) nach der Verordnung (EG) Nr.141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates am 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden) durch die *Agence Générale des Equipements et produits de santé - Etablissement Pharmaceutique des Hôpitaux de Paris* (AGEPS - EPHP) ausgewiesen [9]. Diese Anerkennung wurde am 03.08.2007 an *Laboratoires CTRS* übertragen. Zum jetzigen Zeitpunkt besteht deutschlandweit keine weitere Zulassung in dem Anwendungsgebiet von Orphacol<sup>®</sup>. Verschiedene Arzneimittel, die in der EU oder Ländern außerhalb der EU zugelassen sind, beinhalten Kombinationen von Cholsäure mit anderen Wirkstoffen. Diese Arzneimittel sind aufgrund der Wirkstoffkombinationen, ihrer Wirkstärke oder Art der Anwendung keine angemessenen therapeutischen Optionen zur Behandlung angeborener Fehler der Synthese primärer Gallensäuren aufgrund eines 3 $\beta$ -Hydroxy- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-Steroid-Oxidoreduktase- oder eines  $\Delta^4$ -3-Oxosteroid- $\beta$ -Reduktase-Mangels. [6]

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-3 sind der Fachinformation für Orphacol<sup>®</sup> der Firma *Laboratoires CTRS* [16], sowie der Zusammenfassung des *European Public Assessment Report (EPAR)* entnommen [6]

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungser- teilung
kein weiteres Anwendungsgebiet.	

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

nicht zutreffend.

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

*Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

#### Für Abschnitt 2.1:

Die Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt erfolgte sowohl durch eine unsystematische Literaturrecherche und Freihandsuche, als auch durch die der EMA-Zulassung vom 12.09.2013 zugrunde liegenden Dokumente des *Laboratoires CTRS*. Der Wirkmechanismus des Arzneimittels wurde anhand öffentlich verfügbarer Publikationen (Primärliteratur) aus der Literaturrecherche und der vorliegenden deutschen Fachinformationen beschrieben.

Die Pharmazentralnummer wurde *Laboratoires CTRS* zugeteilt.

#### Für Abschnitt 2.2:

Die Anwendungsgebiete von Cholsäure in Deutschland wurden der deutschen Fachinformation für Cholsäure (Orphacol®) entnommen.

### 2.4 Referenzliste für Modul 2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten 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. Akobeng, A.K., Clayton, P.T., Miller, V., Super, M., & Thomas, A.G. 1999. An inborn error of bile acid synthesis (3beta-hydroxy-delta5-C27-steroid dehydrogenase deficiency) presenting as malabsorption leading to rickets. Arch.Dis.Child, 80, (5) 463-465 available from: PM:10208955

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2. Bove, K.E., Heubi, J.E., Balistreri, W.F., & Setchell, K.D. 2004. Bile acid synthetic defects and liver disease: a comprehensive review. *Pediatr.Dev.Pathol.*, 7, (4) 315-334 available from: PM:15383928
3. Brendel, C., Schoonjans, K., Botrugno, O.A., Treuter, E., & Auwerx, J. 2002. The small heterodimer partner interacts with the liver X receptor alpha and represses its transcriptional activity. *Mol.Endocrinol.*, 16, (9) 2065-2076 available from: PM:12198243
4. Charbonneau, A. & Luu-The, V. 1999. Assignment of steroid 5beta-reductase (SRD5B1) and its pseudogene (SRD5BP1) to human chromosome bands 7q32-->q33 and 1q23-->q25, respectively, by in situ hybridization. *Cytogenet.Cell Genet.*, 84, (1-2) 105-106 available from: PM:10343119
5. Cheng, J.B., Jacquemin, E., Gerhardt, M., Nazer, H., Cresteil, D., Heubi, J.E., Setchell, K.D., & Russell, D.W. 2003. Molecular genetics of 3beta-hydroxy-Delta5-C27-steroid oxidoreductase deficiency in 16 patients with loss of bile acid synthesis and liver disease. *J.Clin.Endocrinol.Metab*, 88, (4) 1833-1841 available from: PM:12679481
6. CHMP. Assessment Report, Orphacol. 2013.
7. Clayton, P.T. 1991. Inborn errors of bile acid metabolism. *J.Inherit.Metab Dis.*, 14, (4) 478-496 available from: PM:1749214
8. Clayton, P.T., Leonard, J.V., Lawson, A.M., Setchell, K.D., Andersson, S., Egestad, B., & Sjovall, J. 1987. Familial giant cell hepatitis associated with synthesis of 3 beta, 7 alpha-dihydroxy-and 3 beta,7 alpha, 12 alpha-trihydroxy-5-cholenoic acids. *J.Clin.Invest*, 79, (4) 1031-1038 available from: PM:3470305
9. COMP. Public summary of opinion on orphan designation. Cholic acid for the treatment of inborn. 2013.
10. Del Castillo-Olivares, A. & Gil, G. 2001. Suppression of sterol 12alpha-hydroxylase transcription by the short heterodimer partner: insights into the repression mechanism. *Nucleic Acids Res.*, 29, (19) 4035-4042 available from: PM:11574686
11. Gonzales, E., Gerhardt, M.F., Fabre, M., Setchell, K.D., Davit-Spraul, A., Vincent, I., Heubi, J.E., Bernard, O., & Jacquemin, E. 2009. Oral cholic acid for hereditary defects of primary bile acid synthesis: a safe and effective long-term therapy. *Gastroenterology*, 137, (4) 1310-1320 available from: PM:19622360
12. Goodwin, B., Jones, S.A., Price, R.R., Watson, M.A., McKee, D.D., Moore, L.B., Galardi, C., Wilson, J.G., Lewis, M.C., Roth, M.E., Maloney, P.R., Willson, T.M., & Kliewer, S.A. 2000. A regulatory cascade of the nuclear receptors FXR, SHP-1, and LXR-1 represses bile acid biosynthesis. *Mol.Cell*, 6, (3) 517-526 available from: PM:11030332

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

13. Jacquemin, E., Setchell, K.D., O'Connell, N.C., Estrada, A., Maggiore, G., Schmitz, J., Hadchouel, M., & Bernard, O. 1994. A new cause of progressive intrahepatic cholestasis: 3 beta-hydroxy-C27-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency. *J.Pediatr.*, 125, (3) 379-384 available from: PM:7915305
14. Kondo, K.H., Kai, M.H., Setoguchi, Y., Eggertsen, G., Sjoblom, P., Setoguchi, T., Okuda, K.I., & Bjorkhem, I. 1994. Cloning and expression of cDNA of human delta 4-3-oxosteroid 5 beta-reductase and substrate specificity of the expressed enzyme. *Eur.J.Biochem.*, 219, (1-2) 357-363 available from: PM:7508385
15. Koopman, B.J., Wolthers, B.G., van der Molen, J.C., van der Slik, W., Waterreus, R.J., & van, S.A. 1988. Cerebrotendinous xanthomatosis: a review of biochemical findings of the patient population in The Netherlands. *J.Inherit.Metab Dis.*, 11, (1) 56-75 available from: PM:3128689
16. Laboratoires CTRS. Fachinformation Orphacol® 50mg/250mg Hartkapseln. 2014.
17. Lemonde, H.A., Custard, E.J., Bouquet, J., Duran, M., Overmars, H., Scambler, P.J., & Clayton, P.T. 2003. Mutations in SRD5B1 (AKR1D1), the gene encoding delta(4)-3-oxosteroid 5beta-reductase, in hepatitis and liver failure in infancy. *Gut*, 52, (10) 1494-1499 available from: PM:12970144
18. Lew, J.L., Zhao, A., Yu, J., Huang, L., De, P.N., Pelaez, F., Wright, S.D., & Cui, J. 2004. The farnesoid X receptor controls gene expression in a ligand- and promoter-selective fashion. *J.Biol.Chem.*, 279, (10) 8856-8861 available from: PM:14684751
19. Löffler, G., Petrides, P. E., & Heirich, P. C. *Biochemie und Pathobiochemie*. 8, 1054-1081. 2007.
20. Lu, T.T., Makishima, M., Repa, J.J., Schoonjans, K., Kerr, T.A., Auwerx, J., & Mangelsdorf, D.J. 2000. Molecular basis for feedback regulation of bile acid synthesis by nuclear receptors. *Mol.Cell*, 6, (3) 507-515 available from: PM:11030331
21. Marschall, H.U. & Beuers, U. 2013. When bile acids don't get amidated. *Gastroenterology*, 144, (5) 870-873 available from: PM:23523838
22. Nitta, M., Ku, S., Brown, C., Okamoto, A.Y., & Shan, B. 1999. CPF: an orphan nuclear receptor that regulates liver-specific expression of the human cholesterol 7alpha-hydroxylase gene. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.*, 96, (12) 6660-6665 available from: PM:10359768
23. Ross, P. *Issues in Toxicology, Bile acids: Toxicology and Bioactivity. Bile-acid Physiology and Measurement*. 14-47. 2008.
24. Russell, D.W. 2003. The enzymes, regulation, and genetics of bile acid synthesis. *Annu.Rev.Biochem.*, 72, 137-174 available from: PM:12543708

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

25. Schwarz, M., Wright, A.C., Davis, D.L., Nazer, H., Bjorkhem, I., & Russell, D.W. 2000. The bile acid synthetic gene 3beta-hydroxy-Delta(5)-C(27)-steroid oxidoreductase is mutated in progressive intrahepatic cholestasis. *J.Clin.Invest*, 106, (9) 1175-1184 available from: PM:11067870
26. Setchell, K. D., Flick, R., Watkins, J. B., & Picolli, O. A. Chronic hepatitis in a 10 yr old due to an inborn error in bile acid synthesis - diagnosis and treatment with oral bile acid. 1990.
27. Setchell, K.D. & Heubi, J.E. 2006. Defects in bile acid biosynthesis--diagnosis and treatment. *J.Pediatr.Gastroenterol.Nutr.*, 43 Suppl 1, S17-S22 available from: PM:16819396
28. Setchell, K. D. & O'Connell, N. C. Disorders of bile acid synthesis and metabolism: a metabolic basis for liver disease. 736-766. 2007.
29. Setchell, K.D., Schwarz, M., O'Connell, N.C., Lund, E.G., Davis, D.L., Lathe, R., Thompson, H.R., Weslie, T.R., Sokol, R.J., & Russell, D.W. 1998. Identification of a new inborn error in bile acid synthesis: mutation of the oxysterol 7alpha-hydroxylase gene causes severe neonatal liver disease. *J.Clin.Invest*, 102, (9) 1690-1703 available from: PM:9802883
30. Setchell, K.D., Suchy, F.J., Welsh, M.B., Zimmer-Nechemias, L., Heubi, J., & Balistreri, W.F. 1988. Delta 4-3-oxosteroid 5 beta-reductase deficiency described in identical twins with neonatal hepatitis. A new inborn error in bile acid synthesis. *J.Clin.Invest*, 82, (6) 2148-2157 available from: PM:3198770
31. Stamp, D. & Jenkins, G. Issues in Toxicology, Bile Acids: Toxicology and Bioactivity. An Overview of Bile-Acid Synthesis, Chemistry and Function. 1-13. 2008.
32. Stieger, B., Zhang, J., O'Neill, B., Sjovall, J., & Meier, P.J. 1997. Differential interaction of bile acids from patients with inborn errors of bile acid synthesis with hepatocellular bile acid transporters. *Eur.J.Biochem.*, 244, (1) 39-44 available from: PM:9063443
33. Ueki, I., Kimura, A., Nishiyori, A., Chen, H.L., Takei, H., Nittono, H., & Kurosawa, T. 2008. Neonatal cholestatic liver disease in an Asian patient with a homozygous mutation in the oxysterol 7alpha-hydroxylase gene. *J.Pediatr.Gastroenterol.Nutr.*, 46, (4) 465-469 available from: PM:18367963
34. Vollhardt, K. P. C. & Schore, N. E. Organische Chemie. Cyclische Alkane. 4, 145-172. 2007.
35. Waterreus, R.J., Koopman, B.J., Wolthers, B.G., & Oosterhuis, H.J. 1987. Cerebrotendinous xanthomatosis (CTX): a clinical survey of the patient population in

The Netherlands. Clin.Neurol.Neurosurg., 89, (3) 169-175 available from:  
PM:3665290