

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cholsäure (Orphacol[®])

Laboratoires CTRS

Modul 3 A

*Behandlung von angeborenen Störungen der primären Gallensäuresynthese
aufgrund einer 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Defizienz oder
einer Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz*

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

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 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..... | 9 |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 | 10 |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 | 10 |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | 11 |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation..... | 11 |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung | 22 |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland | 29 |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation..... | 36 |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 39 |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 | 40 |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2..... | 44 |
| 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..... | 53 |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 55 |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 57 |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten | 63 |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen..... | 65 |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 | 67 |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3..... | 69 |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 70 |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation | 70 |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen..... | 74 |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels..... | 76 |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan | 77 |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 79 |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 | 82 |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4..... | 82 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 3-1: Massenspektrometrische und molekulargenetische Verfahren zur Diagnostik der 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C ₂₇ -Steroid-Oxidoreduktase-Defizienz..... | 18 |
| Tabelle 3-2: Massenspektrometrische und molekulargenetische Verfahren zur Diagnostik der Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz | 18 |
| Tabelle 3-3: Prävalenz der 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C ₂₇ -Steroid-Oxidoreduktase- Defizienz..... | 30 |
| Tabelle 3-4: Prävalenz der Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz | 31 |
| Tabelle 3-5: Prävalenz der 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C ₂₇ -Steroid-Oxidoreduktase-Defizienz in Deutschland..... | 32 |
| Tabelle 3-6: Prävalenz der Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz in Deutschland..... | 33 |
| Tabelle 3-7: Prävalenz der deutschen Gesamtbevölkerung | 34 |
| Tabelle 3-8: Entwicklung der Prävalenz der 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C ₂₇ -Steroid-Oxidoreduktase-Defizienz in Deutschland | 35 |
| Tabelle 3-9: Entwicklung der Prävalenz der Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz in Deutschland..... | 35 |
| Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation | 36 |
| Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten innerhalb der Zielpopulation | 38 |
| Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) | 39 |
| Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 50 |
| Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 52 |
| Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 53 |
| Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 55 |
| Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 58 |
| Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen-Kosten pro Einheit..... | 60 |
| Tabelle 3-19: 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)..... | 62 |
| Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)..... | 64 |
| Tabelle 3-21: Risk Management Plan | 77 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 3-1:Veränderte Gallensäure-Biosynthese bei 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C ₂₇ -Steroid-Oxidoreduktase-Defizienz..... | 14 |
| Abbildung 3-2: Veränderte Gallensäure-Biosynthese bei Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz | 15 |
| Abbildung 3-3: Diagnostik der 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C ₂₇ -Steroid-Oxidoreduktase- und der Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz..... | 17 |
| Abbildung 3-4: Serum-Alanin (ALT)- und Asparagin (AST)-Transaminasewerte im Verlauf der Cholsäure-Monotherapie von 25 Patienten mit diagnostizierter 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C ₂₇ -Steroid-Oxidoreduktase-Defizienz..... | 25 |
| Abbildung 3-5: Leberhistologie im Verlauf der Cholsäure-Monotherapie..... | 26 |
| Abbildung 3-6: Exkretion der abnormalen Gallensäuren durch den Urin im Verlauf der Cholsäure-Monotherapie von 25 Patienten mit 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C ₂₇ -Steroid-Oxidoreduktase-Defizienz..... | 27 |
| Abbildung 3-7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, sowie epidemiologisch relevanten Fallbeschreibungen der 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C ₂₇ -Steroid-Oxidoreduktase-Defizienz oder Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz. | 42 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|--------------------|---|
| 3 β -HSD | 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C ₂₇ -Steroid-Oxidoreduktase |
| Abs. | Absatz |
| Abzgl. | Abzüglich |
| AGEPS-EPHP | Agence Générale des Equipements et produits de santé-Etablissement Pharmaceutique des Hôpitaux de Paris |
| ALT | Alanin-Transaminase |
| AMPreisV | Arzneimittelpreisverordnung |
| AST | Asparagin-Transaminase |
| BGBl. | Bundesgesetzblatt |
| BMJ | Bundesministerium für Justiz |
| BSEP | Bile Salt Excretion Pump |
| bzw. | beziehungsweise |
| ca. | circa |
| CHMP | Committee for Medicinal Products for Human Use |
| COMP | Committee for Orphan Medicinal Products |
| CTRS | Cell Therapies Research & Services |
| d. h. | das heißt |
| DDD | Defined Daily Dose |
| DIMDI | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure |
| Δ^4 -3-oxoR | Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase |
| EBM | Einheitlicher Bewertungsmaßstab |
| EG | Europäische Gemeinschaft |
| EMA | European Medicines Agency |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| etc. | et cetera |
| EU | Europäische Union |
| EURD | European Union Reference Dates and Frequency of Submission of Periodic Safety Update Reports |
| FAB-MS | Fast Atom Bombardment Mass Spectrometry |
| FI | Fachinformation |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| FXR | Farnesoid X Receptor |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GC-MS | Gas Chromatography-Mass Spectrometry |
| ggf. | gegebenenfalls |
| GGT | γ -Glutamyl-Transaminase |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| GPT | Glutamat-Pyruvat-Transaminase (alte Bezeichnung der ALT) |
| Halbs. | Halbsatz |
| HAP | Herstellerabgabepreis |
| html | hypertext markup language |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| IU | International Unit |
| K | Studienwert |
| kb | Kilobasen |
| KBV | Kassenärztliche Bundesvereinigung |
| kg | Kilogramm |
| LRH-1 | Liver Receptor Homolog-1 |
| LSIMS | liquid secondary ionization mass spectrometry |
| LXR α | Liver X Receptor α |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities |
| mg | Milligramm |
| Mio | Million |
| MS | Mass Spectrometry |
| N | Analysenstichprobenumfang |
| Nr. | Nummer |
| OPS | Operationen- und Prozedurenschlüssel |
| pdf | portable document format |
| po | obere Grenze des Konfidenzintervalls |
| PSUR | Periodic Safety Update Report |
| pU | Pharmazeutischer Unternehmer |
| pu | untere Grenze des Konfidenzintervalls |
| PZN | Pharmazentralnummer |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|-----------------------------|
| RMP | Risk Management Plan |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SHP | Short Heterodimeric Partner |
| therap. | therapeutisch |
| u. a. | unter anderem |
| u. U | Unter Umständen |
| URL | Uniform Resource Letter |
| VerfO | Verfahrensordnung |
| vs. | versus |
| www | world wide web |
| z. B | zum Beispiel |

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.

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. [1]

Nach den gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V) gilt für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen, geregelt in § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA). Der Abschnitt 3.1 ist nicht auszufüllen, geregelt in Anlage II.1 zu Kapitel 5 (VerfO).

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).

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

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.

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

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.

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

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. COMP. Public summary of opinion on orphan designation. Cholic acid for the treatment of inborn. 2013.

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.

Cholsäure ist indiziert zur Therapie hereditärer enzymatischer Defekte der Gallensäure-Biosynthese, die auf Defizienz der 3β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase (3β -HSD) oder der Δ^4 -3-Oxosteroid- 5β -Reduktase (Δ^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. [28]

Beschreibung der Erkrankungen

3β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase- und Δ^4 -3-Oxosteroid- 5β -Reduktase-Defizienz

3β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase- und Δ^4 -3-Oxosteroid- 5β -Reduktase-Defizienz zählen zu hereditären Erkrankungen, die die Synthese der Gallensäuren betreffen. Insgesamt sind Erkrankungen, die diesen Syntheseweg betreffen für etwa 2 % der bereits im Kindesalter auftretenden Lebererkrankungen verantwortlich. [42] Defekte der Gallensäure-Biosynthese haben schwerwiegende Folgen auf hepatische und gastrointestinale Funktionen. Die Symptomatik einer akuten oder chronischen Cholestase, verbunden mit der Malabsorption von Lipiden und fettlöslichen Vitaminen aus der Nahrung, die sich in einem eingeschränkten Wachstum äußert, ist progressiv. Die resultierende Leberzirrhose verläuft unbehandelt schon in den ersten Lebensjahren letal. [43] Der Zeitpunkt der Diagnose zeichnet sich durch hohe interindividuelle Variabilität aus. So sind sowohl Fälle von idiopathischer Cholestase im Kindesalter, als auch Fälle im späteren Lebensalter mit einer *late-onset* Symptomatik bekannt. [5;8;14;42;43;44]

Pathogenese

3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Defizienz

Die 3 β -HSD-Defizienz bezeichnet einen autosomal rezessiv vererbten genetischen Defekt. Es wurden unterschiedliche Mutationen auf dem korrespondierenden Gen *HSD3B7*, das auf Chromosom 16p11.2–12 lokalisiert ist, identifiziert. [5;20;39] Das *HSD3B7*-Gen ist etwa drei Kilobasen (kb) groß und setzt sich aus sechs Exons zusammen, deren genetische Information der Synthese des 3 β -HSD-Proteins dient. Diese Abschnitte sind von fünf kurzen Introns begrenzt, deren Sequenz nicht für das Protein kodiert. [39] Der Genotyp der Erkrankung ist durch starke Heterogenität gekennzeichnet. Zu den identifizierten Mutationen, die einen Defekt der 3 β -HSD hervorrufen, zählen Deletionen eines oder mehrerer Basenpaare, Insertionen, Punktmutationen sowie Mutationen, die durch fehlerhafte *Splice*-Vorgänge verursacht werden. Die Mutationen sind an verschiedenen Positionen des Gens lokalisiert und verändern die Exons und/oder Introns in verschiedener Weise. Neben homozygoten Mutationen, die sich auf beiden Allelen zeigen, ist auch ein Fall der Erkrankung bekannt, der drei Punktmutationen in heterozygoter Ausprägung aufweist, die auf beide Allele verteilt sind (*compound*-heterozygot). [5;30;32;39]

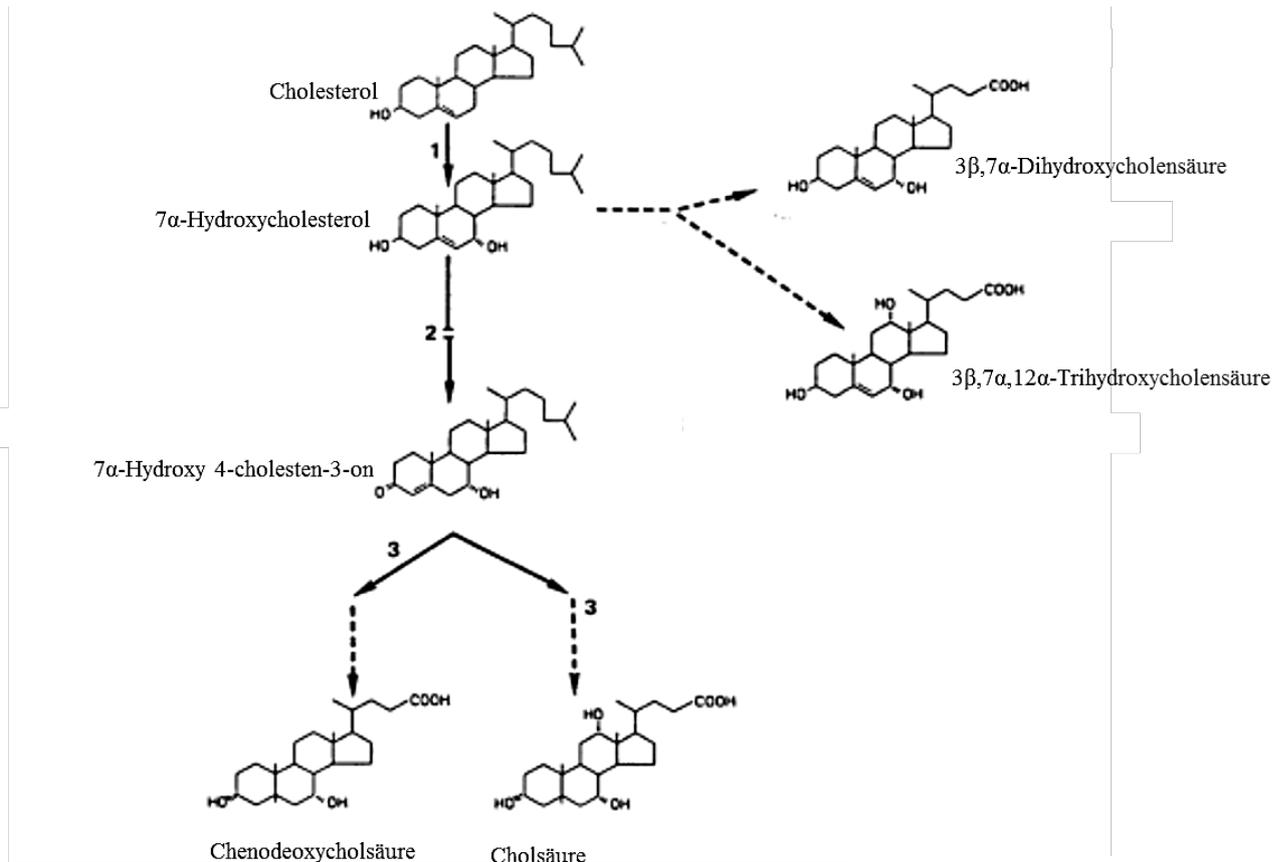
Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz

Die Δ^4 -3-oxoR-Defizienz ist ebenfalls eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung, deren Ursache auf dem korrespondierenden Gen, auf Chromosom 7q32-33 liegt. Das *SRD5B1/AKR1D1*-Gen besitzt eine ungefähre Größe von 2,7 kb und setzt sich aus neun Exons zusammen, die von Introns unterbrochen werden. Zum Phänotyp der Erkrankung führen unterschiedliche Mutationen des *SRD5B1/AKR1D1*-Gens, die in Teilen identifiziert wurden. [4;26;29;43] Obwohl wenige Fälle der Δ^4 -3-oxoR-Defizienz dokumentiert sind, zeichnen sich diese durch eine hohe Heterogenität des Genotyps aus. Die Mutationen, die einen Defekt der Δ^4 -3-oxoR hervorrufen, umfassen Deletionen einzelner Basenpaare, sowie Punktmutationen mit verschiedener Lokalisation auf dem beschriebenen Gen. [26;29;31;50]

Pathophysiologie

3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Defizienz

Die Defizienz der 3 β -HSD führt zur Akkumulation von 7 α -Hydroxycholesterol, einem Zwischenprodukt der Gallensäure-Biosynthese, das durch anschließende enzymatisch katalysierte Reaktionen nicht in primäre, sondern abnormale Gallensäuren (3 β ,7 α -Dihydroxycholensäure und 3 β ,7 α ,12 α -Trihydroxycholensäure (Abbildung 3-1)) umgewandelt wird, die in konjugierter Form mit dem Urin ausgeschieden werden. [22;23] In der Gallenflüssigkeit sind diese abnormalen Gallensäuren hingegen nur in geringer Konzentration vorhanden, da aufgrund ihres hydrophilen Charakters der Transport über die canaliculäre Membran inhibiert ist. Die Akkumulation der abnormalen Gallensäuren ist aus pathophysiologischer Sicht von zentraler Bedeutung, da diese hepatotoxisch sind und darüber hinaus ursächlich für die resultierende Cholestase sind. [3;47] Durch die Abwesenheit primärer Gallensäuren im Falle einer 3 β -HSD-Defizienz, unterbleibt auch die *Feedback*-Hemmung der Cholesterol-7 α -Hydroxylase und der Sterol-12 α -Hydroxylase (in Modul 2 ist der Mechanismus in detaillierter Form dargestellt), sodass abnormale Gallensäuren unbegrenzt und unregelt gebildet werden. [43] Der Phänotyp des Stoffwechseldefektes ist, ebenso wie der Genotyp, hoch variabel. [43] Häufig manifestiert sich die Erkrankung schon im Kindesalter durch eine fortschreitende Cholestase, Ikterus, Hepatitis, Splenomegalie, Steatorrhoe, sowie eine Malabsorption von Lipiden und Vitaminen aus dem Dünndarm. [3;8;18;38;43;47] Die Abwesenheit von Pruritus, erhöhte Bilirubin- und Transaminaselevel im Serum bei physiologischen γ -Glutamyl-Transaminase-(GGT)-Konzentrationen vervollständigen die Symptomatik. [18;41;43] Der histologische Befund der Leber zeichnet sich durch Cholestase, Riesenzell-Hepatitis sowie verschiedene fibrotische Stadien im portalen und lobulären Bereich aus. [3;18;41] Für die Betroffenen sind die Folgen der erheblichen Leberschädigung und der mangelnden digestiven Aufnahme essentieller Nährstoffe fatal. In späteren Phasen der Erkrankung auftretende Leberzirrhosen einhergehend mit Leberversagen sind für den dramatischen Krankheitsverlauf charakteristisch. [3;8]

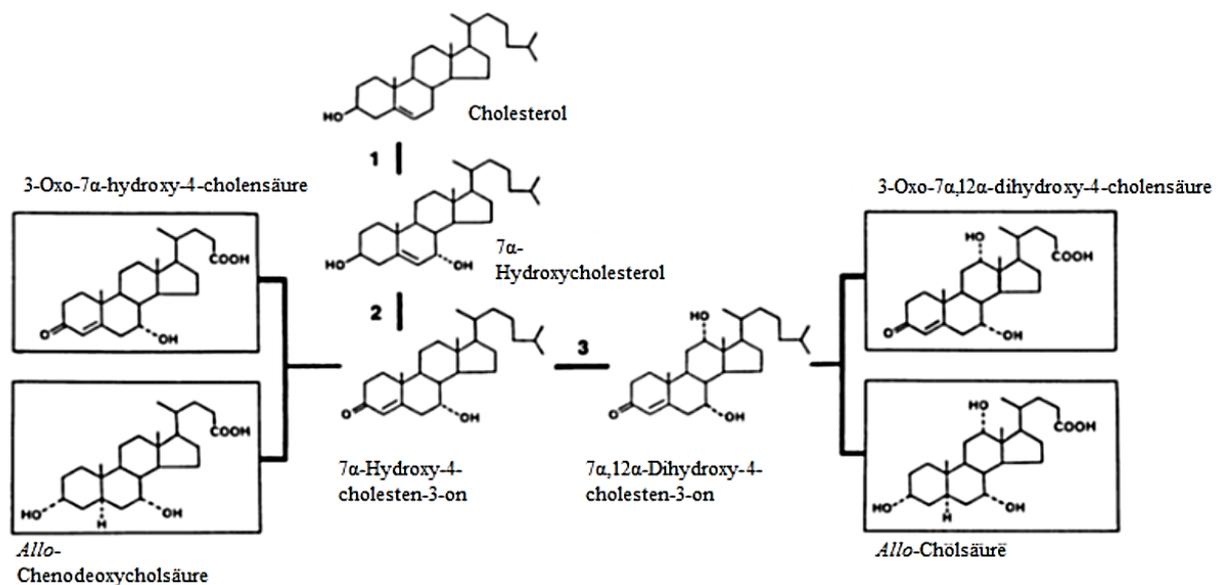


Quelle: modifiziert nach [23]

Abbildung 3-1:Veränderte Gallensäure-Biosynthese bei 3β-Hydroxy-Δ⁵-C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Defizienz

Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz

Die Δ^4 -3-oxoR-Defizienz führt zur Akkumulation von Metaboliten der Gallensäure-Biosynthese. Die Intermediate 7α -Hydroxy-4-cholesten-3-on und $7\alpha,12\alpha$ -Dihydroxy-4-cholesten-3-on (Abbildung 3-2), werden in die abnormalen Gallensäuren 3-Oxo- 7α -hydroxy-4-cholensäure und 3-Oxo- $7\alpha,12\alpha$ -dihydroxy-4-cholensäure (Δ^4 -Oxo-3-Gallensäuren) umgewandelt. Diese abnormalen Gallensäuren bilden einen Anteil von 90 % am Gesamtgallensäuregehalt des Urins, während im Serum *Allo*-Chenodeoxycholsäure, *Allo*-Cholsäure (Abbildung 3-2) und die Δ^4 -Oxo-3-Gallensäuren in hohen Konzentrationen auftreten. Aufgrund ihres hydrophilen Charakters ist der Transport dieser abnormalen Moleküle über die canaliculäre Membran inhibiert und sie akkumulieren in den Hepatozyten. [43] In Abwesenheit der primären Gallensäuren unterbleibt die *Feedback*-Hemmung der Cholesterol- 7α -Hydroxylase und der Sterol- 12α -Hydroxylase. Durch das Ausbleiben der physiologischen *Feedback*-Hemmung ist die Bildung der abnormalen Gallensäuren mit toxischer Wirkung unlimitiert. [43] Der Stoffwechseldefekt zeigt sich häufig schon im Kindesalter durch ein klinisches Bild, das durch Cholestase, Koagulopathien, Hepatitis sowie eine Malabsorption von Lipiden und Vitaminen aus dem Dünndarm gekennzeichnet ist. [3;31;43] Auffällig sind außerdem Veränderungen in der Struktur der Canaliculi. [3] Die Bilirubin- und Transaminaselevel im Serum sind erhöht, während die GGT-Konzentration physiologische Werte zeigt. [18;43] Für die Betroffenen sind die Folgen der Leberschädigung und der mangelnden digestiven Aufnahme essentieller Nährstoffe fatal. In späteren Phasen der Erkrankung auftretende Leberzirrhosen einhergehend mit Leberversagen sind für den dramatischen Krankheitsverlauf charakteristisch [3;43]



Quelle: modifiziert nach [44]

Abbildung 3-2: Veränderte Gallensäure-Biosynthese bei Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz

Stadien der Erkrankungen

3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase- und Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz

Die Erkrankungen zeigen einen progressiven Verlauf. Durch fortschreitende Leberzirrhose und folgendes Leberversagen verlaufen beide Erkrankungen unbehandelt schon im frühen Kindesalter letal. [3;8;43] Wissenschaftlich anerkannte Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien können aufgrund der Heterogenität von Geno- und Phänotyp nicht herangezogen werden. [5;26;29;30;31;32;39;43]

Risikofaktoren

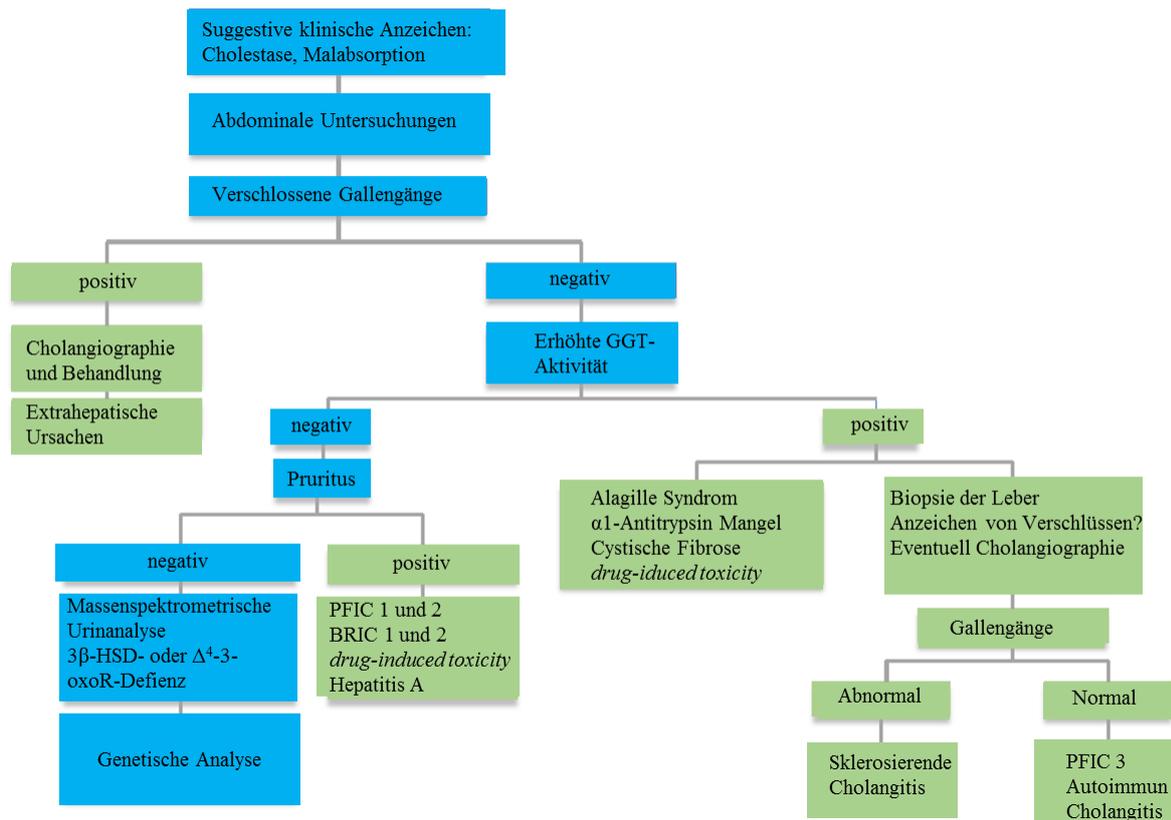
3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase- und Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz

Sowohl bei der 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase- als auch der Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz handelt es sich um hereditäre enzymatische Defekte. Da diese autosomal rezessiv vererbt werden, kommt es zu einer familiären Häufung. Betroffene Geschwister und ein milder, heterozygoter Phänotyp der Eltern sind in der Literatur dokumentiert und stehen im Einklang mit dem autosomal rezessiven Erbgang. [8;25;43] Eine steigende Inzidenz der Erkrankungen mit zunehmendem Grad an Konsanguinität ist ebenfalls charakteristisch. [16].

Diagnostik

3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase- und Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz

Die 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase- und die Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz zeigen eine dramatische klinische Symptomatik, die u. a. durch eine Cholestase gekennzeichnet ist (ausführlich unter dem Punkt *Pathophysiologie* in diesem Abschnitt beschrieben). Die klinische Anamnese allein lässt allerdings noch keine zuverlässige Differenzialdiagnose zu, da die beschriebenen Symptome auch als Sekundäreffekte von Primärerkrankungen wie der zystischen Fibrose, einer Cholangitis oder einer Hepatitis auftreten können (Abbildung 3-3). Für eine abschließende Diagnose der Erkrankungen sind nach dem sukzessiven Ausschluss anderer, die Symptomatik bedingender Ursachen (Abbildung 3-3), massenspektrometrische Daten unerlässlich. Durch eine genetische Analyse werden die durch Massenspektrometrie erhaltenen Parameter verifiziert und der genetische Defekt lässt sich im Detail charakterisieren. [18] Die genannten Verfahren sind mit einem hohen Ressourcenaufwand verbunden, sodass die spezialisierten massenspektrometrischen und genetischen Analysen keinesfalls als Routinemethoden in der Diagnostik aufzufassen sind. Die hohen Anforderungen an die Differenzialdiagnostik und der hohe Ressourcenaufwand, lassen es plausibel erscheinen, dass die geringe Anzahl dokumentierter Fälle zu einer Unterschätzung der Inzidenz und Prävalenz führen. So sind seit 1987 europaweit 45 Fälle der 3 β -HSD- und sieben Fälle der Δ^4 -3-oxoR-Defizienz dokumentiert worden, wobei nicht in allen Fällen eine differenzierte Diagnose gestellt werden konnte. [27;31]



Quelle: modifiziert nach [10]

Abbildung 3-3: Diagnostik der 3β-Hydroxy-Δ⁵-C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase- und der Δ⁴-3-Oxosteroid-5β-Reduktase-Defizienz

Die Diagnostik der 3β-Hydroxy-Δ⁵-C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase- und Δ⁴-3-Oxosteroid-5β-Reduktase-Defizienz erfolgt anhand FAB (*Fast Atom Bombardment*)-MS (*Mass Spectrometry*)- oder GC (*Gas Chromatography*)-MS-Spektren von Serum- oder Urinproben. [8;44] Bei der FAB-MS wird die Probe zunächst durch den Beschuss mit schnellen Atomen ionisiert und erhält auf diese Weise eine negative Ladung. Anschließend werden die Probenbestandteile nach ihrem Masse/Ladungsverhältnis voneinander getrennt und durch eine Massenanalyseeinheit untersucht. Das erhaltene Massenspektrum lässt Schlüsse über die Probenbestandteile zu. [43] Bei der GC-MS wird der massenspektrometrischen Auftrennung noch eine Probenhydrolyse, sowie die Auftrennung der Probenbestandteile nach ihrem Molekulargewicht vorangestellt (Gonzales 2006). In neueren Falldokumentationen wurde die Methode der FAB-MS überwiegend durch die GC-MS abgelöst. [16;49] Flüssigkeits-Sekundärionen-Massenspektrometrie (*liquid secondary ionization mass spectrometry* (LSIMS)), eine der FAB-MS äquivalente Analysemethode, kann ebenfalls verwendet werden [33], die Anwendung ist jedoch bislang in keiner Publikation beschrieben worden.

*3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Defizienz*Tabelle 3-1: Massenspektrometrische und molekulargenetische Verfahren zur Diagnostik der 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Defizienz

| Testverfahren | Beschreibung des Verfahrens und methodische Voraussetzungen |
|-----------------------|---|
| FAB-MS | Quantifizierung physiologischer und pathologischer Metabolite <ul style="list-style-type: none"> Verminderte Konzentration primärer Gallensäuren in Urin und Serum Abwesenheit glycin- oder taurinkonjugierter physiologischer Gallensäuren im Urin Erhöhte Konzentration von Di- und Trihydroxycholensäuren (3β,7α-Dihydroxycholensäure und 3β,7α,12α-Trihydroxycholensäure) im Urin |
| GC-MS | Quantifizierung physiologischer und pathologischer Metabolite <ul style="list-style-type: none"> Verminderte Konzentration primärer Gallensäuren in Urin und Serum Abwesenheit glycin- oder taurinkonjugierter physiologischer Gallensäuren im Urin Erhöhte Konzentration von Di- und Trihydroxycholensäuren (3β,7α-Dihydroxycholensäure und 3β,7α,12α-Trihydroxycholensäure) im Urin |
| Genetische Analyse | Identifizierung des Genotyps der Erkrankung <ul style="list-style-type: none"> Extraktion der genomischen DNA und anschließende Sequenzierung |
| Quelle: [3;5;8;30;43] | |

 *Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz*Tabelle 3-2: Massenspektrometrische und molekulargenetische Verfahren zur Diagnostik der Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz

| Testverfahren | Beschreibung des Verfahrens und methodische Voraussetzungen |
|-------------------------|---|
| FAB-MS | Quantifizierung physiologischer und pathologischer Metabolite <ul style="list-style-type: none"> Verminderte Konzentration primärer Gallensäuren in Urin und Serum Erhöhte Konzentration von 3-Oxo-7α-hydroxy-4-cholensäure und 3-Oxo-7α,12α-dihydroxy-4-cholensäure (3-Oxo-Δ^4-Gallensäuren) in Urin und Serum Erhöhte Konzentration von <i>Allo</i>-Cholsäure und <i>Allo</i>-Chenodeoxycholsäure in Serum und Urin |
| GC-MS | Quantifizierung physiologischer und pathologischer Metabolite <ul style="list-style-type: none"> Erhöhte Konzentration von 3-Oxo-7α-hydroxy-4-cholensäure und 3-Oxo-7α,12α-dihydroxy-4-cholensäure (3-Oxo-Δ^4-Gallensäuren) in Urin und Serum Erhöhte Konzentration von <i>Allo</i>-Cholsäure und <i>Allo</i>-Chenodeoxycholsäure in Serum und Urin |
| Genetische Analyse | Identifikation des Genotyps der Erkrankung <ul style="list-style-type: none"> Extraktion der genomischen DNA und Sequenzierung Enzymatischer Restriktionsverdau |
| Quelle: [3;17;29;43;49] | |

Therapie

3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase- und Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz

Die 3 β -HSD- sowie die Δ^4 -3-oxoR-Defizienz werden seit mehr als 20 Jahren mit Cholsäure behandelt. [8;18;32] Derzeit besteht in Deutschland keine weitere Zulassung für das Anwendungsgebiet von Orphacol[®].

Bei der Behandlung des enzymatischen Defektes der 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase kann neben Cholsäure auch Tocofersolan (Vedrop[®]) angewendet werden. [33] Dieses Arzneimittel ist bei Vitamin-E-Mangel aufgrund digestiver Malabsorption bei pädiatrischen Patienten mit kongenitaler chronischer Cholestase oder erblicher chronischer Cholestase, ab der Geburt (reife Neugeborene) bis zum Alter von 18 Jahren indiziert. [36] Die Indikation entspricht allerdings weder dem Anwendungsgebiet der Cholsäure, noch behandelt es die Erkrankung im Rahmen ihrer Ursache. Die Therapie durch Tocofersolan bewirkt lediglich eine symptomatische Verbesserung der Erkrankung. Bei der Cholsäuretherapie werden hingegen alle Symptome erfasst und die Behandlung erfolgt damit kausal.

Die Gallensäuren Ursodeoxycholsäure und Chenodeoxycholsäure sind, in einigen der berücksichtigten Falldokumentationen zur medikamentösen Behandlung der 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase- oder der Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz angewandt worden. In Deutschland sind verschiedene Arzneimittel mit den Wirkstoffen Ursodeoxycholsäure und Chenodeoxycholsäure zugelassen, die allerdings nicht das Anwendungsgebiet der 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase- und der Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz einschließen. [2;13;21;45;53]

Cholsäure wurde mit dem Zusatz „unter außergewöhnlichen Umständen“ gemäß Artikel 14(8) der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 und Teil II.6 des Anhang I zur Richtlinie 2001/83/EG, zugelassen. [6] Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und aus ethischen Gründen nicht möglich war vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Therapieversagen

3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase- und Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz

Aufgrund der geringen Anzahl betroffener Patienten und der Tatsache, dass wenig über deren Behandlung bekannt ist, ist das Wissen über die Symptomatik eines Therapieversagens äußerst eingeschränkt. Hinzukommt, dass es sich bei Cholsäure um einen physiologischen Wirkstoff handelt, bei dem naturgemäß von einer sehr geringen Wahrscheinlichkeit des Therapieversagens ausgegangen werden kann.

Vorhandene Evidenz über ein Therapieversagen und dessen klinische Konsequenzen basiert auf zwei Fallbeschreibungen. Bei einem, der in diesem Zusammenhang beschriebenen Patienten mit diagnostizierter 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Defizienz, erfolgte die Diagnose erst in der Adoleszenz, als die Krankheit sich bereits in Form einer fortgeschrittenen Zirrhose manifestierte. In diesem Fall ist die Annahme gerechtfertigt, dass das Therapieversagen auf das späte Krankheitsstadium und bereits manifestierte klinische Symptome zurückzuführen war. [5]. Der zweite in der Literatur beschriebene Fall eines Therapieversagens einer Cholsäure-Kombinationstherapie betrifft einen Patienten mit Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz. Dieser Patient litt an einer fortgeschrittenen Form der Erkrankung, bei der bereits zu Therapiebeginn ein Leberversagen manifest war. Auch in diesem Fall erscheint es plausibel anzunehmen, dass das beschriebene Therapieversagen auf den verspäteten Behandlungsbeginn und die Progredienz der Erkrankung zurückzuführen ist. [29] In beiden Fällen kam es zu einer Lebertransplantation. [5;29]

Charakterisierung der Zielpopulation

3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase- und Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz

Eine 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Defizienz oder Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz kann zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Leben der Betroffenen klinisch auffällig werden. Einerseits sind beginnende Symptomatik im frühen Kindesalter und anschließende Diagnose in einer Vielzahl von Fällen beschrieben. [5;7;18;25;29;44], andererseits existieren Falldokumentationen, die das Auftreten erster Anzeichen der Erkrankung der 3 β -HSD-Defizienz in der Adoleszenz beschreiben. [5;41]

Geschlechts- oder altersspezifische Besonderheiten existieren nach heutigem Kenntnisstand und unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Falldokumentationen nicht. Aussagen zur Zielpopulation basieren hauptsächlich auf Dokumentationen aus dem europäischen und nordamerikanischen Raum, die in nur sehr wenigen Studienzentren erhoben worden sind. Hierbei trat eine große Varianz bei der ethnischen Zugehörigkeit und dem Alter auf. Auch aufgrund der geringen Fallzahlen lassen sich keine Aussagen über Inzidenz und Prävalenz in Abhängigkeit von dem Lebensalter treffen. [5;16;18;25;48] Der Genotyp der Erkrankungen (in diesem Abschnitt Punkt *Pathogenese*) ist ausgeprägt heterogen. Defekte der 3 β -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 unterschiedliche Mutationen auf beiden Allelen auf. [5;17;29;30;31;32;39]

Aus genetischer Sicht lässt sich die Erkrankung in einen homo- und ein heterozygoten Genotyp unterteilen. Letzterer weist einen weniger dramatischen Krankheitsverlauf mit einer milder ausgeprägten Symptomatik auf, ist aber bislang nur bei zwei Patienten mit Δ^4 -3-oxoR-Defizienz beschrieben worden. [50]

Die Zielpopulation entspricht Patienten mit angeborenen Störungen der primären Gallensäure-Biosynthese aufgrund eines 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase- oder eines Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Mangels. [6]

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.

Die Darstellung des therapeutischen Bedarfs bei der Behandlung der 3β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase- und der Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz erfolgt bezugnehmend auf die Nutzendimensionen der Verfahrensordnung *Mortalität*, *Morbidität* und *Lebensqualität* und orientiert sich an Falldokumentationen, die der Fachliteratur entnommen sind.

Mortalität

3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase- und Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz

Unbehandelt verläuft die 3β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase- und die Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz tödlich. Abgesehen von einer Therapie mit Cholsäure verbleibt eine Lebertransplantation als einzige therapeutische kurative Option.

Bereits vor über 20 Jahren wurde in mehreren, voneinander unabhängigen Fällen das gehäufte Auftreten von Todesfällen im familiären Umfeld von Patienten mit diagnostizierter 3β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase- und Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz beschrieben. [8;44] Es ist auch ohne eine gesicherte und dokumentierte Diagnose anzunehmen, dass es sich tatsächlich um Fälle von 3β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase- und Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz handelte, da bei den betroffenen Patienten Symptome, wie idiopathische Kindheitscholestase und ein akutes Leberversagen bei einer positiven Familienanamnese auftraten. [8;14;16;29;43] In der Literatur ist ein Patient mit diagnostizierter 3β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Defizienz beschrieben, dessen Symptome unter Ursodeoxycholsäuregabe keine Linderung zeigten, sodass eine Transplantation der Leber die einzig bleibende Behandlungsoption bildete. [5] Analog zu diesem Fall ist ein Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase defizitärer Patient beschrieben, der durch Ursodesoxycholsäure und Chenodeoxycholsäure-Therapie keine Verbesserung der Symptomatik erfuhr, sodass auch in diesem Fall eine Lebertransplantation indiziert war. [29]

Aufgrund des letalen Verlaufs der unbehandelten 3β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase- und der Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz ist der therapeutische Bedarf bei den Betroffenen erheblich. Eine medikamentöse Vergleichstherapie existiert nicht, die einzige therapeutische Alternative ist die Lebertransplantation.

Morbidität

3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase- und Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz

3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase- und Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz zählen zu hereditären Erkrankungen, die die Synthese der Gallensäuren betreffen. Erkrankungen, die diesen Syntheseweg betreffen, sind für etwa 2 % der bereits im Kindesalter auftretenden Lebererkrankungen verantwortlich. [42] Defekte der Gallensäure-Biosynthese haben schwerwiegende Folgen auf hepatische und gastrointestinale Funktionen. Die Symptomatik einer akuten oder chronischen Cholestase, verbunden mit Hepatitis und der Malabsorption von Lipiden und fettlöslichen Vitaminen, insbesondere von Vitamin D (mit resultierender Rachitis) und K (mit resultierendem Koagulationsdefekt), aus der Nahrung ist progressiv. Die 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Defizienz ist darüber hinaus durch Charakteristika wie Ikterus, Splenomegalie und Steatorrhoe gekennzeichnet. [3;8;18;38;43;47] Patienten mit Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz leiden hingegen darüber hinaus häufig an Koagulopathien. [3] Für die Betroffenen sind die Folgen der erheblichen Leberschädigung und der mangelnden Aufnahme essentieller Komponenten aus der Nahrung fatal. Die auftretende Mangelernährung und Leberzirrhose verlaufen unbehandelt tödlich. [43]

Der therapeutische Bedarf bei Patienten mit 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase- und Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz ist in Hinblick auf die Morbidität der Erkrankungen erheblich.

Lebensqualität

3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase- und Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz

Es existieren keine evidenzbasierten Daten in Bezug auf die Lebensqualität von Patienten mit 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase- oder der Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz. Aufgrund der mit dieser Erkrankung einhergehenden Einschränkungen durch Mangelernährung und Leberschädigungen kann aber von einer deutlich eingeschränkten Lebensqualität im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung ausgegangen werden.

Der therapeutische Bedarf bei Patienten mit 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase- und der Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz ist in Hinblick auf die Lebensqualität erheblich.

Beitrag von Cholsäure zur Deckung des therapeutischen Bedarfs

Aufgrund der niedrigen Prävalenz und Inzidenz der 3β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase- und der Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz wurde Cholsäure mit dem Zusatz unter „Außergewöhnlichen Umständen“ gemäß Artikel 14(8) der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 und Teil II.6 des Anhang I zur Richtlinie 2001/83/EG, zugelassen. [6] Dies bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und aus ethischen Gründen nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Aus diesem Grund können Aussagen zur Deckung des therapeutischen Bedarfs nur auf Grundlage der in der Literatur verfügbaren Evidenz hergeleitet werden.

Grundsätzlich ist hervorzuheben, dass Cholsäure gemäß der Zulassung in klinischen Situationen angewandt wird, für welche bisher keine zugelassenen Wirkstoffe verfügbar sind. Im Folgenden wird der Beitrag von Cholsäure bei 3β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase- und Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz in den Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität* und *Lebensqualität* und *Sicherheit* dargestellt.

Mortalität

3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase- und Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz

Die Cholsäuretherapie verfolgt einen kausalen Ansatz und ihre Effekte sind mit einer Heilung gleichzusetzen. Der medizinische Zusatznutzen ist daher erheblich.

Seit 1987 sind europaweit 45 Fälle der 3β -HSD- und sieben Fälle der Δ^4 -3-oxoR-Defizienz dokumentiert. [27;31] Erstmals in den 1980er-Jahren sind Cholsäure-Mono- und Kombinationstherapien (Chenodeoxycholsäure oder Ursodeoxycholsäure) zusätzlich zur Cholsäure verwendet worden) durchgeführt und beschrieben worden. [5;8;18;25;44]

Die Cholsäuretherapie ermöglicht einen dauerhaften Therapieerfolg bei der Behandlung der enzymatischen Defekte. Gonzales et al. (2009) berichten von einer medianen Behandlungsdauer mit Cholsäure von zwölf Jahren (13 Patienten mit 3β -HSD und zwei Patienten mit Δ^4 -3-oxoR-Defizienz). Eine deutliche Einschränkung der Leberfunktion trat bei keinem Patienten auf, sodass auch in keinem Fall eine Lebertransplantation als lebensrettende Notfallmaßnahme erforderlich war. [18;48]

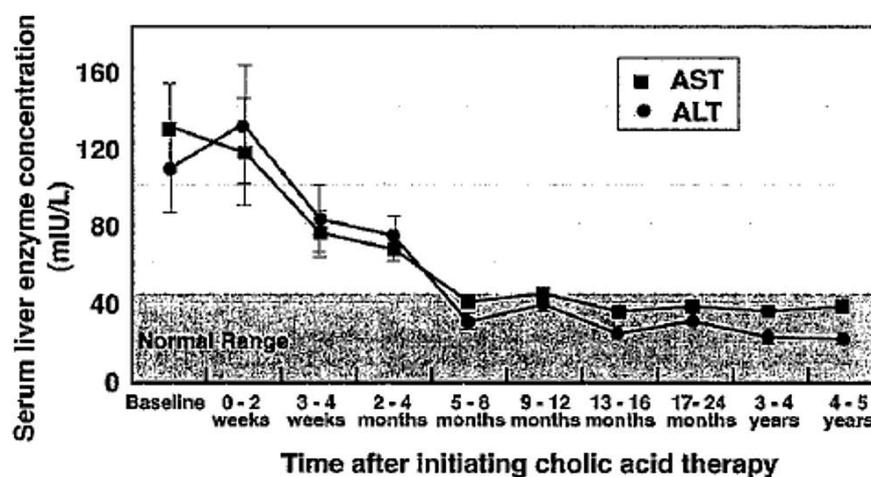
Morbidität

3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase- und Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz

Obwohl keine quantitative Aussage in Hinblick auf die Beeinflussung des therapeutischen Bedarfs getroffen werden kann, so kann dieser jedoch in qualitativer Hinsicht auch unter dem Gesichtspunkt der Morbidität als gedeckt betrachtet werden. Die Cholsäuretherapie wirkt sich positiv auf die Gesamtheit der patientenrelevanten Aspekte aus, sodass der medizinische Zusatznutzen als erheblich eingestuft werden kann.

Verbesserung der Leberfunktion

Die Einschränkung der Leberfunktion ist für das Krankheitsbild der 3 β -HSD- und der Δ^4 -3-oxoR-Defizienz charakteristisch. Im Verlauf der Behandlung durch kontinuierliche Cholsäuregabe, sowohl in Mono- als auch in Kombinationstherapie, ist laboranalytisch eine sukzessive Rehabilitation der Leberfunktion zu beobachten. Die bei Vorliegen der Erkrankungen dramatisch erhöhten Serum-Transaminase und Plasma-Bilirubinwerte sinken durch die Behandlung schnell und dauerhaft auf das physiologische Niveau (Abbildung 3-4). [16;40;52]

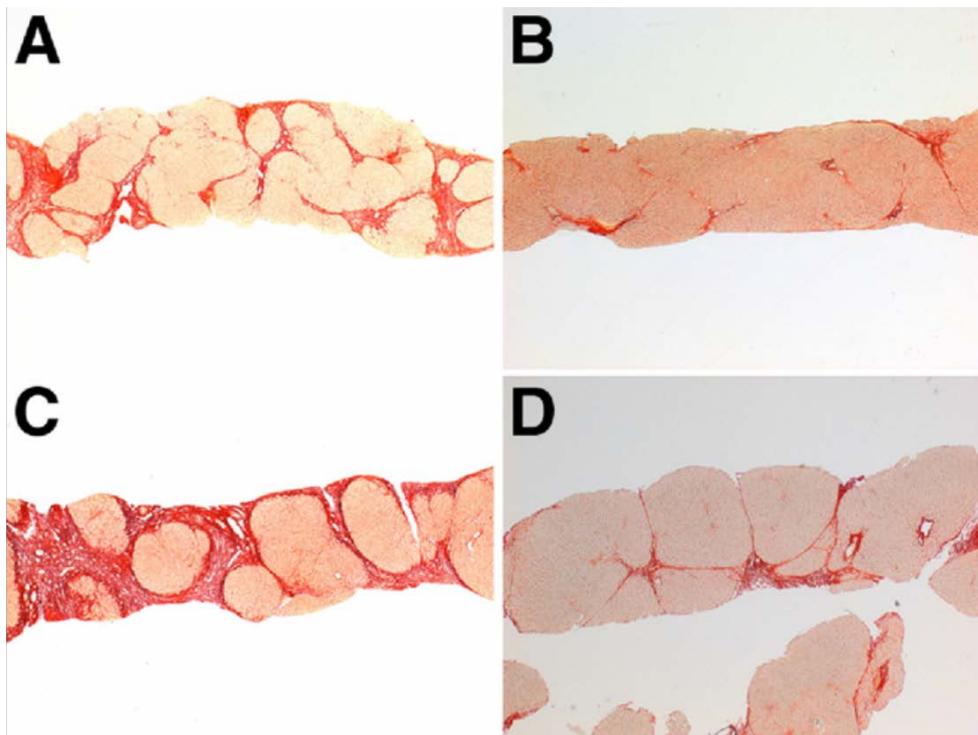


Quelle: [40]

Abbildung 3-4: Serum-Alanin (ALT)- und Asparagin (AST)-Transaminasewerte im Verlauf der Cholsäure-Monotherapie von 25 Patienten mit diagnostizierter 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Defizienz

Normalisierung histologischer Befunde

Durch eine Therapie mit Cholsäure kommt es bereits kurz nach deren Beginn zu einer erheblichen Verbesserung der histologischen Leberbefunde (Abbildung 3-5). [16;18] Die vor Behandlungsbeginn, durch Biopsien nachgewiesenen, pathologischen Veränderungen, wie Cholestase und das Auftreten abnormaler Zellvergrößerungen (Riesenzellen), sind im Verlauf der Behandlung rückläufig und verschwinden bereits nach wenigen Monaten der Behandlung gänzlich. [16;18;48] Initial vorhandenes, durch Entzündungen betroffenes und fibrotisches Gewebe wird deutlich reduziert. Es wird sogar ein Rückgang des zirrhotischen Gewebes beschrieben. [18] Die Progredienz der Krankheit und das damit einhergehende Fortschreiten fibrotischer und zirrhotischer Prozesse können verhindert werden. [16;18;48]



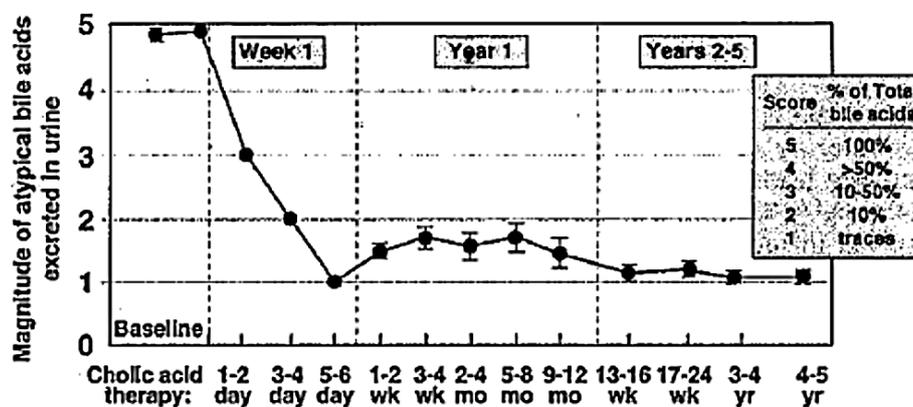
Leberbiopsien diagnostizierter 3β -HSD (A und B)- und Δ^4 -3-oxoR-Defizienz (C und D)
Biopsie zu Beginn der Cholsäure-Monotherapie (A und C)
Biopsie nach mehrjähriger Cholsäure-Monotherapie (B und D)

Quelle: modifiziert [18]

Abbildung 3-5: Leberhistologie im Verlauf der Cholsäure-Monotherapie

Normalisierung der Gallensäuregehalte in Urin und Serum

Die dramatische Verbesserung der klinischen Befunde durch die Cholsäuretherapie kann massenspektrometrisch bestätigt werden. Die zu Behandlungsbeginn pathologisch erhöhte Gesamt-Gallensäuresekretion über den Urin sinkt unter Cholsäuregabe kontinuierlich ab. Dies ist im Besonderen auf den Anteil der abnormalen Gallensäuren (Abbildung 3-6) im Urin zurückzuführen, der seinerseits deutlich sinkt. Patienten mit 3β -HSD-Defizienz zeigen entsprechend eine Verminderung des Anteils an Di- und Trihydroxycholensäuren, während Patienten mit Δ^4 -3-oxoR-Defizienz eine Verminderung der 3-Oxo- Δ^4 -Gallensäuren aufweisen. Da die Serum-Parameter pathophysiologisch mit den Urin-Parametern korrelieren, verbessern diese sich entsprechend. [18;40]



Quelle: [40]

Abbildung 3-6: Exkretion der abnormalen Gallensäuren durch den Urin im Verlauf der Cholsäure-Monotherapie von 25 Patienten mit 3β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Defizienz

Verbesserung des Ernährungsstatus durch Vermeidung von Malabsorption

3β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase- und Δ^4 -3-Oxosteroid- 5β -Reduktase-Defizienz führen zu der Malabsorption von Fetten und den fettlöslichen Vitaminen D, E und K, die begleitet von einer Steatorrhoe eine Mangelernährung der Patienten hervorruft. Folgende Hypovitaminosen äußern sich unbehandelt durch Rachitiden oder Koagulopathien. Durch die medikamentöse Cholsäuretherapie kommt es zur Vermeidung der Malabsorption. Der Ernährungsstatus der Patienten verbessert sich deutlich, sodass therapierte Kinder ein Normalwachstum aufweisen. [18]

Lebensqualität

3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase- und Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz

Obwohl keine evidenzbasierten Daten den Einfluss einer Cholsäuretherapie auf die Lebensqualität von Patienten mit 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase- oder Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz beschreiben, kann davon ausgegangen werden, dass aufgrund der Symptombefreiheit bei betroffenen Patienten ein Lebensqualitäts-Niveau erreicht wird, das demjenigen der gesunden Normalbevölkerung entspricht. Aufgrund des anzunehmenden dramatischen Effektes kann auch trotz des Fehlens entsprechender Evidenz von einem erheblichen medizinischen Zusatznutzen im Hinblick auf die Lebensqualität im Vergleich zur rein symptomatischen Therapie ausgegangen werden.

Sicherheit

3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase- und Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz

Die Cholsäuretherapie zeichnet sich durch ein hohes Maß an Sicherheit aus. Es konnten keine schweren Nebenwirkungen festgestellt werden. Zu den dokumentierten Nebenwirkungen zählen erhöhte Transaminasewerte und Pruritus. Episoden einer symptomatischen Überdosierung beschränken sich in ihrer klinischen Manifestation ebenfalls auf Pruritus und Diarrhoe. Laboruntersuchungen ergaben einen Anstieg des GGT-Wertes im Serum und des Gallensäure-Serumspiegels. Eine Dosisreduktion führt zu einem Abklingen der klinischen Symptome und einer Normalisierung auffälliger Laborparameter. [28]

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.

Zur Prävalenz und Inzidenz der 3β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase- und Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz, deren Therapie das Anwendungsgebiet von Cholsäure ist, stehen in Deutschland zum jetzigen Zeitpunkt keine quantitativ nutzbaren Angaben zur Verfügung, da bisher nur ein diagnostizierter Patient beschrieben wurde [19]. Dies kann u. a. durch die Seltenheit der Erkrankungen, den damit verbundenen kleinen Fallzahlen und dem hohen Ressourcenaufwand der Diagnostik im labormedizinischen Bereich begründet werden.

Inzidenz der Erkrankungen

Es liegen keine Informationen für die Anzahl der jährlichen Neuerkrankungen für Deutschland vor.

Prävalenz der Erkrankungen

Es liegen äußerst begrenzte Informationen über die Prävalenz für Deutschland, in Form einer einzelnen Fallbeschreibung, vor. Dennoch lassen sich Aussagen diesbezüglich aus dokumentierten Fallzahlen anderer Länder ableiten. Dokumentationen von Fällen und Fallzahlen, die Schlüsse auf die Prävalenz der Erkrankungen zulassen, stammen bei der Betrachtung der 3β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Defizienz und der Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz aus sieben europäischen Ländern und umfassen den Zeitraum von 1987 - 2013.

Bezüglich der Prävalenz der Erkrankungen sind, entsprechend dem autosomal rezessiven Erbgang, keine geschlechtsspezifischen Besonderheiten bekannt. Die Erkrankungen manifestieren sich in der überwiegenden Zahl der Fälle im frühen Kindesalter [5;7;18;25;29;44], seltener im Alter der Adoleszenz. [14]

Da bezüglich der Prävalenz der Erkrankungen die einzigen Informationen aus den, im Zeitraum von 1987 – 2013 erfassten Fällen hergeleitet werden können, wird im Folgenden aus Transparenz- und Vollständigkeitsgründen die Gesamtheit dieser Fälle dargestellt, die die Erkrankungen der 3β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase und Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz beschreiben. In der Darstellung werden die Gesamtheit der Fälle und die zweifelsfrei diagnostizierten Fälle separat aufgeführt und so der, bereits in Abschnitt 3.2.1 beschriebenen, Problematik einer qualifizierten Differenzialdiagnose Rechnung getragen (Tabelle 3-3 und Tabelle 3-4). Die Angaben zur Prävalenz errechnen sich aus den angegebenen Fallzahlen. Die Angaben enthalten zudem nicht jene Fälle, bei denen eine Lebertransplantation durchgeführt wurde und die aufgrund der kurativen Natur dieser Intervention nicht dem Pool prävalenter Fälle und damit der Zielpopulation für eine Cholsäuretherapie zugerechnet werden können.

Tabelle 3-3: Prävalenz der 3β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase- Defizienz

| Land | Bevölkerung | Dokumentierte Fälle gesamt diagnostiziert | Diagnose durch Bestimmung des Genotyps | Diagnose durch Massenspektrometrie | Prävalenz (je 1 Mio Einwohner) gesamt diagnostiziert |
|---|-------------|---|--|------------------------------------|--|
| Deutschland | 80.585.700 | 1 1 | 1 | 1 | 0,0124091 0,0124091 |
| Frankreich | 63.605.300 | 12 10 | 9 | 10 | 0,1886635 0,1572196 |
| Portugal | 10.560.700 | 4 2 | 2 | 2 | 0,3787628 0,1893814 |
| Italien | 60.949.900 | 8 7 | 2 | 5 | 0,1312553 0,1148484 |
| Vereinigtes Königreich | 63.212.800 | 16 16 | 0 | 16 | 0,2531133 0,2531133 |
| Schweden | 9.513.500 | 3 1 | 1 | 1 | 0,3153414 0,1051138 |
| Belgien | 11.120.500 | 1 1 | 0 | 1 | 0,089924 0,089924 |
| Quelle: [1;5;7;14;16;18;19;35;37;46;51] | | | | | |

Tabelle 3-4: Prävalenz der Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz

| Land | Bevölkerung | Dokumentierte Fälle gesamt diagnostiziert | Diagnose durch Bestimmung des Genotyps | Diagnose durch Massenspektro- metrie | Prävalenz (je 1 Mio Einwohner) gesamt diagnostiziert |
|-------------------------------------|-------------|---|--|---|--|
| Frankreich | 63.605.300 | 2 | 2 | 2 | 0,0314439 |
| | | 2 | | | 0,0314439 |
| Italien | 60.949.900 | 1 | 1 | 1 | 0,0164069 |
| | | 1 | | | 0,0164069 |
| Vereinigtes Königreich | 63.212.800 | 4 | 4 | 4 | 0,0632783 |
| | | 4 | | | 0,0632783 |
| Quelle: [9;16;17;18;29;31;34;35;46] | | | | | |

Es scheint plausibel anzunehmen, dass die hohen Anforderungen an die Differenzialdiagnostik sowie der hohe Ressourcenaufwand (Abschnitt 3.2.1), ein Erklärungsansatz dafür bieten, dass nur ein vergleichsweise geringer Anteil an der Gesamtpopulation differentialdiagnostisch als gesicherte Fälle angesehen werden können. Ein weiterer Erklärungsansatz beruht darauf, dass aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der sich hieraus ableitenden hohen Anforderungen an den medizinischen Kenntnisstand der behandelnden Ärzte keine Diagnose bei der Erstvorstellung der Patienten gemacht wurde. Es ist auch nicht auszuschließen, dass die berichteten Fälle auf einer Verdachtsdiagnose beruhen, die zu einem späteren Zeitpunkt, u. U. erst post mortem, erfolgte.

In Abwesenheit anderer epidemiologischer Daten dienen die vorliegenden Falldokumentationen als Grundlage der Berechnung der Periodenprävalenz in Deutschland.

Prävalenzberechnung der 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Defizienz

Auf Basis der Anzahl dokumentierter französischer und britischer Fälle im Zeitraum 1987 – 2013 (Tabelle 3-3), deren Mittelwert als Studienwert verwendet wurde, erfolgte eine Berechnung der Periodenprävalenz für die deutsche Gesamtbevölkerung.

Die deutsche Gesamtbevölkerung umfasste am 30.06.2013 laut Statistischem Bundesamt ca. 80.585.700 Individuen. [46] Als verwendete Analysenstichprobe wurde der Mittelwert der französischen und britischen Gesamtbevölkerung (Tabelle 3-3) gewählt. Die zugrundeliegende Stichprobe ist mit der deutschen Bevölkerung aus demografischer Sicht vergleichbar [11;12] Es wurden daher keine weiteren Bereinigungsverfahren vorgenommen. Die Ergebnisse berechnen sich nach der nachfolgend dargestellten Formel.

$$\frac{\text{Studienwert} * \text{deutsche Gesamtbevölkerung}}{\text{Analysestichprobenumfang}}$$

Bei der Betrachtung der 3β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Defizienz ergibt sich der folgende Wert.

$$\frac{\left(\frac{(12 + 16)}{2}\right) * 80.585.700}{\left(\frac{(63.605.300 + 63.212.800)}{2}\right)} = 17,79$$

Für Deutschland können, basierend auf der dargestellten Berechnung, 18 Fälle der 3β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Defizienz angenommen werden. Es ergibt sich eine Periodenprävalenz für den genannten Zeitraum von 0,2207887 je eine Million Einwohner (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Prävalenz der 3β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Defizienz in Deutschland

| Land | Bevölkerung | geschätzte Fälle | Prävalenz (je 1 Mio Einwohner) |
|--------------|-------------|------------------|--------------------------------|
| Deutschland | 80.585.700 | 18 | 0,2207887 |
| Quelle: [46] | | | |

Prävalenzberechnung der Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz

Auf Basis der Anzahl dokumentierter französischer und britischer Fälle im Zeitraum 1987 – 2013 (Tabelle 3-4), deren Mittelwert als Studienwert verwendet wurde, erfolgte eine Berechnung der Periodenprävalenz für die deutsche Gesamtbevölkerung.

Die deutsche Gesamtbevölkerung umfasste am 30.06.2013 laut Statistischem Bundesamt ca. 80.585.700 Individuen. [46] Als verwendete Analysenstichprobe wurde der Mittelwert der französischen und britischen Gesamtbevölkerung gewählt (Tabelle 3-4). Die zugrundeliegende Stichprobe ist mit der deutschen Bevölkerung aus demografischer Sicht vergleichbar. [11;12] Es wurden daher keine weiteren Bereinerungsschritte vorgenommen. Die Ergebnisse berechnen sich nach der nachfolgend dargestellten Formel.

$$\frac{\text{Studienwert} * \text{deutsche Gesamtbevölkerung}}{\text{Analysestichprobenumfang}}$$

Bei der Betrachtung der Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz ergibt sich der folgende Wert.

$$\frac{\left(\frac{(2 + 4)}{2}\right) * 80.585.700}{\left(\frac{(63.605.300 + 63.212.800)}{2}\right)} = 3,81$$

Für Deutschland können, basierend auf der dargestellten Berechnung, vier Fälle der Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz angenommen werden. Es ergibt sich eine Periodenprävalenz für den genannten Zeitraum von 0,0473119 je eine Million Einwohner (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Prävalenz der Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz in Deutschland

| Land | Bevölkerung | geschätzte Fälle | Prävalenz (je 1 Mio Einwohner) |
|--------------|-------------|------------------|--------------------------------|
| Deutschland | 80.585.700 | 4 | 0,0473119 |
| Quelle: [46] | | | |

Insgesamt ergibt sich die Periodenprävalenz der Erkrankungen, die im Anwendungsgebiet behandelt werden zu 22 Patienten (18 Patienten mit 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Defizienz und 4 Patienten mit Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz).

Angaben zur Unsicherheit

Die Berechnung der Spannweite erfolgte nach dem Clopper-Pearson-Intervall. Das Verfahren bestimmt die untere und obere Grenze zu einem Konfidenzniveau von 95 %. Für die technische Umsetzung wurde Microsoft Excel 2013 verwendet. Als Analysenstichprobenumfang diente der Mittelwert der französischen und britischen Gesamtbevölkerung ($\frac{63.605.300+63.212.800}{2}$) und als Studienwert die gemittelte Summe der französischen und britischen Fälle der 3β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Defizienz und der Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz ($\frac{12+16+2+4}{2}$). Die errechneten Werte für die untere (pu) und obere Grenze (po) des Konfidenzintervalls, entsprechen dem Anteil der deutschen Gesamtbevölkerung, der minimal bzw. maximal von der Erkrankung betroffen ist. Durch Multiplikation dieser Werte mit der deutschen Gesamtbevölkerung ergibt sich die minimale bzw. maximale Anzahl von Patienten innerhalb dieser Population.

Folgende Formeln kamen zum Einsatz:

Berechnung der unteren Grenze: $pu = \text{BETAINV}(\alpha/2; k; n-k+1)$

Berechnung der oberen Grenze: $po = \text{BETAINV}(1-\alpha/2; k+1; n-k)$

n = Analysestichprobenumfang

k = Studienwert

$\alpha = 0,05$

Tabelle 3-7: Prävalenz der deutschen Gesamtbevölkerung

| Patienten | pu (Konfidenzniveau 95 %) | po (Konfidenzniveau 95 %) | Patienten minimal | Patienten maximal |
|-----------|------------------------------|------------------------------|----------------------|----------------------|
| 22 | 0,00000015618 | 0,00000042925 | 10 | 27 |

Insgesamt ergibt sich für Deutschland eine Unsicherheit der Periodenprävalenz von 10 – 27 Patienten mit 3β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Defizienz und Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz.

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.

Da es sich bei 3β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase- und der Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz um eine Erbkrankheit handelt und exogene Risikofaktoren keine Rolle für den Ausbruch der Erkrankung spielen, kann von einer im Rahmen des Unsicherheitsbereichs gleichbleibenden Inzidenz und Prävalenz der Erkrankungen ausgegangen werden. Welchen Einfluss eine erhöhte Wahrnehmung der behandelnden Ärzte für diese Erkrankung und eine instrumentell weniger aufwändige Diagnostik auf die Anzahl der erkannten Fälle ausübt, lässt sich nicht beurteilen.

Inzidenz der Erkrankungen

Es liegen keine Informationen für die Anzahl der Neuerkrankungen für Deutschland vor.

Prävalenz der Erkrankungen

Die Berechnung der Prävalenz in den kommenden Jahren wird nachfolgend in Abhängigkeit von Prognosen zur Bevölkerungsentwicklung dargestellt ist (Tabelle 3-8 und Tabelle 3-9).

Tabelle 3-8: Entwicklung der Prävalenz der 3β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Defizienz in Deutschland

| Jahr | 2013 | 2020 |
|-------------------|-------------|-------------|
| Bevölkerungsstand | 80.585.700 | 79.914.000 |
| Prävalenz | 18 | 18 |
| Quelle: [15;46] | | |

Tabelle 3-9: Entwicklung der Prävalenz der Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz in Deutschland

| Jahr | 2013 | 2020 |
|-------------------|-------------|-------------|
| Bevölkerungsstand | 80.585.700 | 79.914.000 |
| Prävalenz | 4 | 4 |
| Quelle: [15;46] | | |

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: 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) |
|---|--|--|
| Cholsäure (Orphacol®) | 22 (10 – 27) | 19 (9 – 24) |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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.

Ausgehend von der in Abschnitt 3.2.3 errechneten Periodenprävalenz der 3β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase- und der Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz von insgesamt 22 Erkrankten im Zeitraum 1987 - 2013 wird die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation hergeleitet.

Innerhalb der Zielpopulation kommt eine Cholsäuretherapie für die Gesamtzahl der Patienten in Frage, sodass ausgehend von der abgeschätzten Periodenprävalenz der Erkrankung in einem zweiten Schritt direkt auf die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation geschlossen werden kann.

Berechnung der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Ausgehend von 22 Patienten mit 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-oder der Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz in Deutschland wird die Anzahl der GKV-Patienten in dieser Zielpopulation hergeleitet.

Der Anteil der Patienten innerhalb der GKV-Zielpopulation wird auf Grundlage des Anteils der GKV-Versicherten an der deutschen Gesamtbevölkerung errechnet. Bei einer Gesamtbevölkerungszahl von 80.585.700 [46] sowie einer Anzahl gesetzlich Versicherter in Höhe von 69.637.000 ergibt sich ein GKV-Anteil in Höhe von 86,4 %. [15;46]

Unter Berücksichtigung dieses Anteils errechnet sich die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation zu 19 Patienten (Tabelle 3-10).

Berechnung der Unsicherheit der GKV-Versicherten in der Zielpopulation

Die Berechnung der Spannweiten erfolgte nach dem Clopper-Pearson-Intervall. Das Verfahren bestimmt die untere und obere Grenze zu einem Konfidenzniveau von 95 %. Für die technische Umsetzung wurde Microsoft Excel 2013 verwendet. Als Analysenstichprobenumfang diente der Mittelwert der französischen und britischen Gesamtbevölkerung ($\frac{63.605.300+63.212.800}{2}$) und als Studienwert die gemittelte Summe der französischen und britischen Fälle der 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Defizienz und der Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz ($\frac{12+16+2+4}{2}$). Die errechneten Werte für die untere (pu) und obere Grenze (po) des Konfidenzintervalls entsprechen dem Anteil der GKV-Versicherten, der minimal bzw. maximal von der Erkrankung betroffen ist. Durch Multiplikation dieser Werte mit der Gesamtheit der GKV-Versicherten ergibt sich die minimale bzw. maximale Anzahl von Patienten innerhalb dieser Population.

Folgende Formeln kamen zum Einsatz:

Berechnung der unteren Grenze: $pu = \text{BETAINV}(\alpha/2; k; n-k+1)$

Berechnung der oberen Grenze: $po = \text{BETAINV}(1-\alpha/2; k+1; n-k)$

n = Analysenstichprobenumfang

k = Studienwert

$\alpha = 0,05$

Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten innerhalb der Zielpopulation

| Patienten | pu (Konfidenzniveau 95 %) | po (Konfidenzniveau 95 %) | Patienten minimal | Patienten maximal |
|-----------|------------------------------|------------------------------|----------------------|----------------------|
| 19 | 0,00000013519 | 0,00000037156 | 9 | 24 |

Insgesamt ergibt sich für Deutschland eine Unsicherheit der Anzahl der GKV-Patienten innerhalb der Zielpopulation von 9 – 24 Patienten mit 3β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Defizienz und Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz.

Schlussbemerkung

Wie einleitend bemerkt, stehen in Deutschland zum jetzigen Zeitpunkt zur Prävalenz und Inzidenz der 3β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase- und Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz keine quantitativ nutzbaren Angaben zur Verfügung, da bisher nur ein diagnostizierter Patient in der Literatur beschrieben wurde [19]. Dies ist ein klarer Unterschied zu anderen europäischen Staaten vergleichbarer Größe, wie Frankreich, dem Vereinigten Königreich und Italien (Tabelle 3-3). Die Berechnungen der Zielpopulation in diesem Abschnitt sind folglich Extrapolationen, die davon ausgehen, dass dieser Unterschied nur auf die geringe Anzahl an Publikation in der Literatur zurückzuführen ist und nicht auf einen Unterschied in der medizinischen Praxis. Es erscheint jedoch plausibel, dass ein solcher Unterschied existiert und dass ein großer Teil der Patientenpopulation eine Lebertransplantation erhalten hat, ohne zuvor gesichert diagnostiziert zu werden.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-12: 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 |
|--|---|--------------------------|---------------------------------|
| Cholsäure (Orphacol®) | 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 |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für Patienten mit 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase- oder der Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz besteht ein ausgeprägter Überlebensvorteil unter Cholsäuretherapie (Modul 4, Abschnitt 4.4.3). Da sich diese Aussagen auf einen historischen Vergleich und nicht auf vergleichende Studien beziehen, lässt sich der Gewinn an Lebenszeit zwar nicht quantifizieren, dennoch kann dieser als ein *dramatischer Effekt* [24] gewertet werden. Aus diesem Grund kann auf der Grundlage der zur Verfügung stehenden Evidenz von einem Hinweis auf einem erheblichen medizinischen Zusatznutzen für alle Patienten hinsichtlich der Morbidität ausgegangen werden.

Da die Krankheitslast unter eine Therapie mit Cholsäure jener nicht erkrankter Patienten entspricht und demzufolge auch von einer Normalisierung der krankheitsbedingt eingeschränkten Lebensqualität auszugehen ist, kann dieses ebenso wie bei der Bewertung der Mortalität als ein dramatischer Effekt gewertet werden. Es ist auch bei den Bewertungsdimensionen der Morbidität und der Lebensqualität von einem Hinweis auf einen erheblichen medizinischen Zusatznutzen auszugehen.

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.

Eine systematische bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den *Cochrane*-Datenbanken über die Suchoberfläche des DIMDI durchgeführt (Suchzeitpunkt: 21.03.2014). Die Suche diente der Identifizierung von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel sowie der Identifikation von Falldokumentationen, die in Modul 4, Abschnitt 4.4.2 dargestellt sind. Außerdem diente die Suche der Identifikation von Daten, die Aussagen über die epidemiologische Situation in Deutschland erlauben. Die Suche wurde auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Das vollständige Suchprofil befindet sich im Anhang 4-A.

In der Recherche wurden keine Studien identifiziert.

Als Einschlusskriterium für die identifizierten Publikationen wurden folgende Kriterien angewandt:

- Patientenpopulation: europäisch
- Erkrankung: 3β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Defizienz oder Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz

In Hinblick auf die Intervention fand keine Einschränkung statt, sodass auch Patienten erfasst wurden, die mit anderen Interventionen als dem zu bewertenden Arzneimittel, therapiert wurden, bzw. keine Therapie erhielten.

Die Liste der im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen, wurde unabhängig von zwei Personen auf ihre Relevanz hin überprüft. In einem ersten Schritt wurden Publikationen ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als *nicht relevant* zuließ. In nachfolgenden Schritten wurde zunächst der Abstract und bei Unklarheiten der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt waren. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter wurden diskutiert und ggf. unter Einbeziehung eines dritten Bewerter behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Publikation in den Publikationspool der zu bewertenden Publikationen (Abschnitt 3.2.3) eingeschlossen.

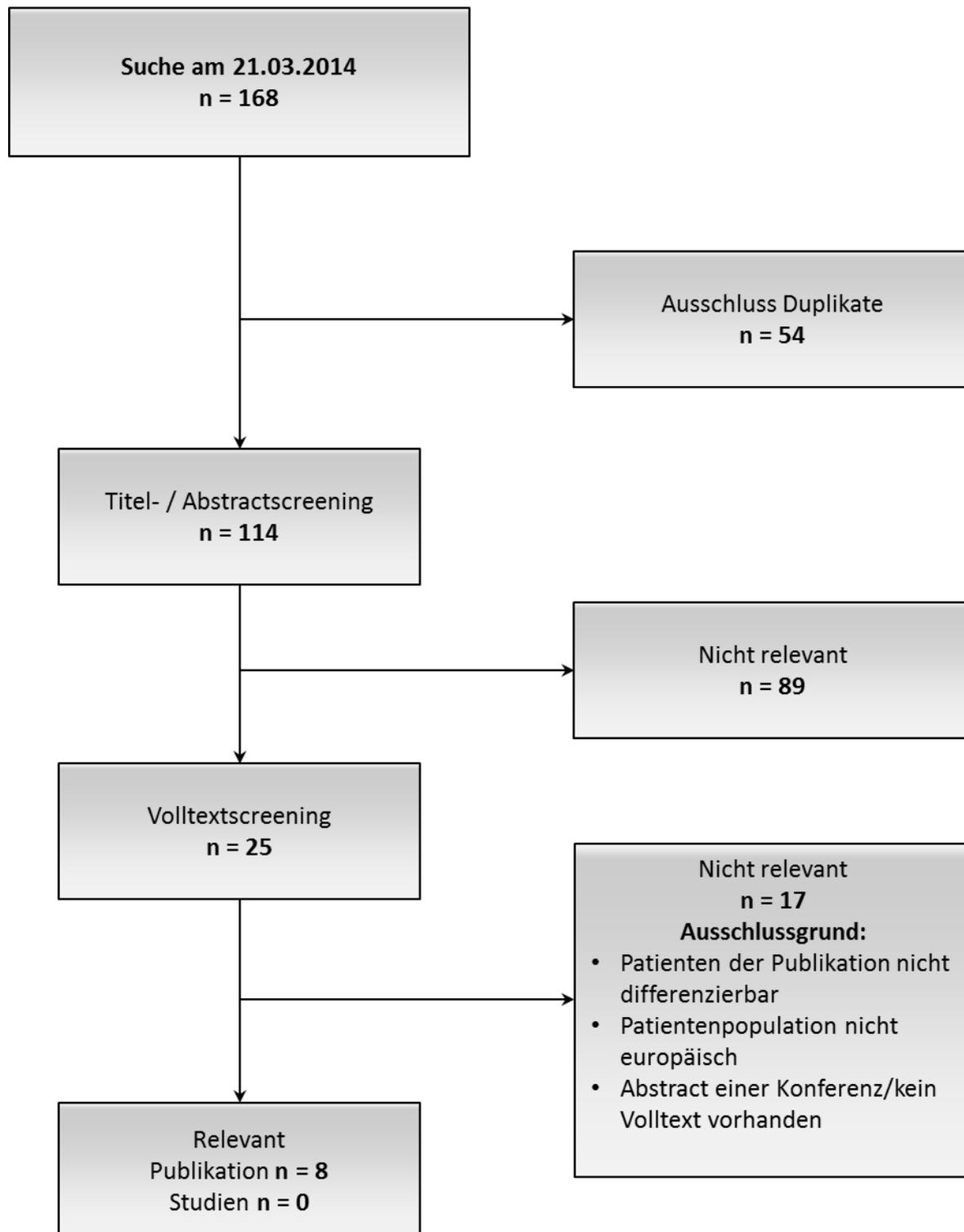


Abbildung 3-7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, sowie epidemiologisch relevanten Fallbeschreibungen der 3β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Defizienz oder Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz

Über die identifizierten Publikationen hinaus wurden weitere Quellen ([1;14;16;17;51]) durch den pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung gestellt, die in Abschnitt 3.2.1 bis 3.2.5 berücksichtigt wurden.

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. Akobeng, A.K., Clayton, P.T., Miller, V., Super, M., & Thomas, A.G. 1999. An inborn error of bile acid synthesis (3beta-hydroxy-delta5-C27-steroid dehydrogenase deficiency) presenting as malabsorption leading to rickets. Arch.Dis.Child, 80, (5) 463-465 available from: PM:10208955
2. Aliud Pharma. Fachinformation UDC AL. 2011.
3. 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
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. Clayton, P.T., Mills, K.A., Johnson, A.W., Barabino, A., & Marazzi, M.G. 1996. Delta 4-3-oxosteroid 5 beta-reductase deficiency: failure of ursodeoxycholic acid treatment and response to chenodeoxycholic acid plus cholic acid. Gut, 38, (4) 623-628 available from: PM:8707100
10. Davit-Spraul, A., Gonzales, E., Baussan, C., & Jacquemin, E. 2009. Progressive familial intrahepatic cholestasis. Orphanet.J.Rare.Dis., 4, 1 available from: PM:19133130

11. Europäische Kommission, e. Population age structure by major age groups, 1991 and 2011 (% of the total population). 22-7-2013. 30-1-2014. [http://epp.eurostat.ec.europa.eu/statistics_explained/index.php?title=File:Population_age_structure_by_major_age_groups,_1991_and_2011_\(%25_of_the_total_population\)-de.png&filetimestamp=20130722100923](http://epp.eurostat.ec.europa.eu/statistics_explained/index.php?title=File:Population_age_structure_by_major_age_groups,_1991_and_2011_(%25_of_the_total_population)-de.png&filetimestamp=20130722100923) 30-1-2014.
12. Europäische Kommission, e. Population age structure indicators, 2011. 22-7-2013. 30-1-2014. http://epp.eurostat.ec.europa.eu/statistics_explained/index.php?title=File:Population_age_structure_indicators,_2011-de.png&filetimestamp=20130722100931 30-1-2014.
13. Falk Pharma GmbH. Fachinformation Ursofalk. 2012.
14. Fischler, B., Bodin, K., Stjernman, H., Olin, M., Hansson, M., Sjovall, J., & Bjorkhem, I. 2007. Cholestatic liver disease in adults may be due to an inherited defect in bile acid biosynthesis. *J.Intern.Med.*, 262, (2) 254-262 available from: PM:17645593
15. gbe-bund. Bevölkerung (Prognose), 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. 24-1-0014. 30-1-0014. http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=18481427&nummer=716&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=72122104 30-1-0014.
16. Gonzales, E. Inborn errors of bile acid synthesis: long-term effects of cholic acid therapy. 2006.
17. Gonzales, E., Cresteil, D., Baussan, C., Dabadie, A., Gerhardt, M.F., & Jacquemin, E. 2004. SRD5B1 (AKR1D1) gene analysis in delta(4)-3-oxosteroid 5beta-reductase deficiency: evidence for primary genetic defect. *J.Hepatol.*, 40, (4) 716-718 available from: PM:15030995
18. 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
19. Haas, D., Gan-Schreier, H., Langhans, C.D., Rohrer, T., Engelmann, G., Heverin, M., Russell, D.W., Clayton, P.T., Hoffmann, G.F., & Okun, J.G. 2012. Differential diagnosis in patients with suspected bile acid synthesis defects. *World J.Gastroenterol.*, 18, (10) 1067-1076 available from: PM:22416181
20. Heubi, J.E., Setchell, K.D., & Bove, K.E. 2007. Inborn errors of bile acid metabolism. *Semin.Liver Dis.*, 27, (3) 282-294 available from: PM:17682975
21. Heumann. Fachinformation Urso 250/400 Heumann. 2009.

22. Ichimiya, H., Egestad, B., Nazer, H., Baginski, E.S., Clayton, P.T., & Sjovall, J. 1991. Bile acids and bile alcohols in a child with hepatic 3 beta-hydroxy-delta 5-C27-steroid dehydrogenase deficiency: effects of chenodeoxycholic acid treatment. *J.Lipid Res.*, 32, (5) 829-841 available from: PM:2072042
23. Ichimiya, H., Nazer, H., Gunasekaran, T., Clayton, P., & Sjovall, J. 1990. Treatment of chronic liver disease caused by 3 beta-hydroxy-delta 5-C27-steroid dehydrogenase deficiency with chenodeoxycholic acid. *Arch.Dis.Child*, 65, (10) 1121-1124 available from: PM:2248502
24. IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. 2013.
25. 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
26. 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
27. Laboratoires CTRS. CTD Modul 2.5. clinical overview. 2010.
28. Laboratoires CTRS. Fachinformation Orphacol® 50mg/250mg Hartkapseln. 2014.
29. 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
30. Mizuochi, T., Kimura, A., Ueki, I., Takahashi, T., Hashimoto, T., Takao, A., Seki, Y., Takei, H., Nittono, H., Kurosawa, T., & Matsuishi, T. 2010. Molecular genetic and bile acid profiles in two Japanese patients with 3beta-hydroxy-DELTA5-C27-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency. *Pediatr.Res.*, 68, (3) 258-263 available from: PM:20531254
31. Morgan, N.V., Hartley, J.L., Setchell, K.D., Simpson, M.A., Brown, R., Tee, L., Kirkham, S., Pasha, S., Trembath, R.C., Maher, E.R., Gissen, P., & Kelly, D.A. 2013. A combination of mutations in AKR1D1 and SKIV2L in a family with severe infantile liver disease. *Orphanet.J.Rare.Dis.*, 8, 74 available from: PM:23679950
32. Nittono, H., Takei, H., Unno, A., Shimizu, T., Kobayashi, M., Koike, M., Murai, T., Kurosawa, T., & Thoma, M. 2010. 3beta-hydroxy-Delta(5)-C(2)(7)-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency in a patient who underwent oral bile acid therapy

- for 10 years and delivered two healthy infants. *Pediatr.Int.*, 52, (4) e192-e195 available from: PM:20958862
33. Orphanet. Gallensäuresynthesedefekt, kongenitaler Typ I. 2011. 30-1-2014. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=11327&MISSING%20CONTENT=Gallensauresynthesedefekt--kongenitaler--Typ-1&search=Disease_Search_Simple&title=Gallensauresynthesedefekt--kongenitaler--Typ-1 30-1-2014.
 34. Palermo, M., Marazzi, M.G., Hughes, B.A., Stewart, P.M., Clayton, P.T., & Shackleton, C.H. 2008. Human Delta4-3-oxosteroid 5beta-reductase (AKR1D1) deficiency and steroid metabolism. *Steroids*, 73, (4) 417-423 available from: PM:18243262
 35. Population Reference Bureau. Population Mid-2012. 2013. 30-1-2014. <http://www.prb.org/DataFinder/Topic/Rankings.aspx?ind=14> 30-1-2014.
 36. Recordati Group. Fachinformation Vedrop. 2013.
 37. Riello, L., D'Antiga, L., Guido, M., Alaggio, R., Giordano, G., & Zancan, L. 2010. Titration of bile acid supplements in 3beta-hydroxy-Delta 5-C27-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency. *J.Pediatr.Gastroenterol.Nutr.*, 50, (6) 655-660 available from: PM:20400917
 38. Russell, D.W. 2003. The enzymes, regulation, and genetics of bile acid synthesis. *Annu.Rev.Biochem.*, 72, 137-174 available from: PM:12543708
 39. 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
 40. Setchell, K. D. Defects in bile acid synthesis - specific and treatable causes of metabolic liver disease. Adolf Windaus Prize Lecture. 3-16. 2004.
 41. Setchell, K. D., Flick, R., Watkins, J. B., & Picolli, O. A. Chronic hepatitis in a 10 yr old due to an inborn error in bile acid synthesis - diagnosis and treatment with oral bile acid. 1990.
 42. Setchell, K.D. & Heubi, J.E. 2006. Defects in bile acid biosynthesis--diagnosis and treatment. *J.Pediatr.Gastroenterol.Nutr.*, 43 Suppl 1, S17-S22 available from: PM:16819396
 43. Setchell, K. D. & O'Connell, N. C. Disorders of bile acid synthesis and metabolism: a metabolic basis for liver disease. 736-766. 2007.

44. Setchell, K.D., Suchy, F.J., Welsh, M.B., Zimmer-Nechemias, L., Heubi, J., & Balistreri, W.F. 1988. Delta 4-3-oxosteroid 5 beta-reductase deficiency described in identical twins with neonatal hepatitis. A new inborn error in bile acid synthesis. *J.Clin.Invest*, 82, (6) 2148-2157 available from: PM:3198770
45. sigma-tau Arzneimittel GmbH. Fachinformation XENBILOX. 2009.
46. statistisches Bundesamt. Bevölkerung aufgrund des Zensus 2011. 24-1-2014. 30-1-2014.
https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html 30-1-2014.
47. Stieger, B., Zhang, J., O'Neill, B., Sjøvall, 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
48. Subramaniam, P., Clayton, P.T., Portmann, B.C., Mieli-Vergani, G., & Hadzic, N. 2010. Variable clinical spectrum of the most common inborn error of bile acid metabolism--3beta-hydroxy-Delta 5-C27-steroid dehydrogenase deficiency. *J.Pediatr.Gastroenterol.Nutr.*, 50, (1) 61-66 available from: PM:19915491
49. Ueki, I., Kimura, A., Chen, H.L., Yorifuji, T., Mori, J., Itoh, S., Maruyama, K., Ishige, T., Takei, H., Nittono, H., Kurosawa, T., Kage, M., & Matsuishi, T. 2008. SRD5B1 gene analysis needed for the accurate diagnosis of primary 3-oxo-Delta4-steroid 5beta-reductase deficiency. *J.Gastroenterol.Hepatol.*, 24, (5) 776-785 available from: PM:19175828
50. Ueki, I., Kimura, A., Nishiyori, A., Chen, H.L., Takei, H., Nittono, H., & Kurosawa, T. 2008(2). 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
51. Vanderpas, J.B., Koopman, B.J., Cadranel, S., Vandenberg, C., Rickaert, F., Quenon, M., Wolthers, B.G., Brauherz, G., Vertongen, F., & Tondeur, M. 1987. Malabsorption of liposoluble vitamins in a child with bile acid deficiency. *J.Pediatr.Gastroenterol.Nutr.*, 6, (1) 33-41 available from: PM:3794931
52. Witzleben, C.L., Piccoli, D.A., & Setchell, K. 1992. A new category of causes of intrahepatic cholestasis. *Pediatr.Pathol.*, 12, (2) 269-274 available from: PM:1570242
53. Zambon. Fachinformation URSOCHOL. 2001.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.2 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, so dass daraus in Tabelle 3-20 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-10 bis Tabelle 3-20 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

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

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

Der Zusatznutzen ist für die gesamte, in diesem Anwendungsgebiet mit Cholsäure behandelte, Patientenpopulation klinisch bedeutsam und patientenrelevant. Die Zielpopulation und die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind somit identisch. Deshalb gelten die in Tabelle 3-13 beschriebenen Behandlungen und die Behandlungsdauer für die gesamte beschriebene Patientenpopulation.

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

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) |
|--|--|-------------------------------------|--|---|
| Cholsäure (Orphacol®) | 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 | kontinuierlich; 50 - 500 mg täglich | kontinuierlich; 50 - 500 mg täglich; 365 Tage | 365 |
| Für Cholsäure wird keine Zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. ^a | nicht zutreffend. | nicht zutreffend. | nicht zutreffend. | nicht zutreffend. |
| <p><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></p> <p>Quelle: [7]</p> <p>a: Aufgrund des Status' 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).</p> <p>Abs.: Absatz, SGB: Sozialgesetzbuch, Halbs.: Halbsatz</p> | | | | |

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

Für Cholsäure wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, da es sich bei Cholsäure um ein Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen handelt (Anerkennung des *Orphan Drug* Status in der EU am 18.02.2002 nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden). [2] Das Ausmaß des Zusatznutzens ist bei *Orphan Drugs* auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen. [3;4]. Begründet mit der außerordentlichen Seltenheit der Erkrankungen sind keine Zulassungsstudien durchgeführt worden, sodass die im Zuge der Zulassung genutzten Falldokumentationen als Grundlage zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens dienen können.

Die empfohlene Mindestdosierung von Cholsäure liegt bei 50 mg täglich und sollte bei Erwachsenen 500 mg täglich nicht übersteigen. Die Dosisanpassungen sind individuell in 50 mg Schritten vorzunehmen. [7]

Als Anzahl der Patienten pro Jahr werden alle Patienten dargestellt, für die gemäß dem Zulassungstext die Therapie mit Cholsäure geeignet ist. Cholsäure ist geeignet für Säuglinge, Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit 3β -Hydroxy- Δ^5 - C_{27} -Steroid-Oxidoreduktase- oder Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz. Unterschiedliche Behandlungssituationen sind gemäß der Fachinformation nicht zu erwarten. [7]

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

Der Zusatznutzen ist für die gesamte, in diesem Anwendungsgebiet mit Cholsäure behandelte, Patientenpopulation klinisch bedeutsam und patientenrelevant. Die Zielpopulation und die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind somit identisch. Deshalb gelten die in Tabelle 3-14 beschriebenen Behandlungen und die Behandlungsdauer für die gesamte beschriebene Patientenpopulation.

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

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) |
|---|--|-------------------------------------|--|
| Cholsäure (Orphacol®) | 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 | kontinuierlich; 50 - 500 mg täglich | 365 |
| Für Cholsäure wird keine Zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. ^a | nicht zutreffend. | nicht zutreffend. | nicht zutreffend. |
| <p><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></p> <p>Quelle: [7]</p> <p>a: Aufgrund des Status^a 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).</p> <p>Abs.: Absatz, SGB: Sozialgesetzbuch, Halbs.: Halbsatz</p> | | | |

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 zugrundeliegende 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 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) ^b | Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) ^b (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|---|--|--|---|--|
| Cholsäure (Orphacol®) | Säuglinge, Kinder und Jugendliche im Alter von einem Monat bis 18 Jahren und Erwachsene mit angeborenen Störungen der primären Gallensäuresynthese aufgrund eines β -Hydroxy- Δ^5 -C ₂₇ -Steroid-Oxidoreduktase-Mangels oder eines Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Mangels | 365 | 50 - 500 mg | 18.250 mg – 182.500 mg (50 - 500 mg) |
| Für Cholsäure wird keine Zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt ^a | nicht zutreffend. | nicht zutreffend. | nicht zutreffend. | nicht zutreffend. |
| <p>Quelle: [7]</p> <p>a: Aufgrund des Status‘ 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).</p> <p>b: Verbrauch pro Gabe und Jahresdurchschnittsverbrauch sind nur als Spanne anzugeben, da die DDD individuell eingestellt wird.</p> <p>Abs.: Absatz, SGB: Sozialgesetzbuch, Halbs.: Halbsatz</p> | | | | |

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

Laut Fachinformation ist keine *Defined Daily Dose* (DDD) angegeben, stattdessen wird bei Säuglingen, Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen eine Dosis von 5 bis 15 mg/kg Körpergewicht angegeben. In allen Altersgruppen liegt die Mindestdosis bei 50 mg und die Dosisanpassung erfolgt in 50 mg-Schritten. Bei Erwachsenen sollte die tägliche Dosis 500 mg nicht übersteigen. [7]

Für den Jahresverbrauch wurde die Spanne berechnet, welche die für alle Altersgruppen gültige Mindestdosis und die maximale Dosis bei Erwachsenen einschließt. Dementsprechend ergibt sich unter Berücksichtigung der Mindestdosis von 50 mg täglich, bei einem kontinuierlichen Behandlungsmodus über 365 Tage ein Verbrauch von 18.250 mg ($50 \text{ mg/Tag} \times 365 \text{ Tage} = 18.250 \text{ mg}$).

Wird hingegen von einer Maximaldosierung mit 500 mg täglich ausgegangen, ergibt sich ein Jahresverbrauch von 182.500 mg ($500 \text{ mg/Tag} \times 365 \text{ Tage} = 182.500 \text{ mg}$).

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

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 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 3-16: 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) in Euro | | | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro |
|---|--|---------------|-----------|---|
| | | | | |
| | 50 mg Kapseln (30 Kapseln) | PZN: 10417824 | 3.268,66 | 3.083,46 |
| | 50 mg Kapsel | | 108,96 | 102,78 |
| | 50 mg Kapseln (60 Kapseln) | PZN: 10417830 | 6.479,99 | 6.111,39 |
| | 50 mg Kapsel | | 108,00 | 101,86 |
| | 250 mg Kapseln (30 Kapseln) | PZN: 10417847 | 16.113,99 | 15.195,19 |
| | 250 mg Kapsel | | 537,13 | 506,51 |
| Für Cholsäure wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. ^a | nicht zutreffend. | | | nicht zutreffend. |
| <p>a: Aufgrund des Status‘ 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).</p> <p>Abs: Absatz, SGB: Sozialgesetzbuch, Halbs.: Halbsatz</p> | | | | |

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

Der Apothekenverkaufspreis wurde der Lauertaxe (<http://taxe.lauerfischer.de/Taxe/taxe.aspx>) entnommen. Zur Berechnung der entstehenden Kosten für die GKV wurden die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte berücksichtigt.

Der Apothekenverkaufspreis für Orphacol® beträgt 3.268,66 € pro 30er Packung Kapseln à 50 mg. (Tabelle 3-16)

Der Apothekenverkaufspreis für Orphacol® beträgt 6.479,99 € pro 60er Packung Kapseln à 50 mg. (Tabelle 3-16)

Der Apothekenverkaufspreis für Orphacol® beträgt 16.113,99 € pro 30er Packung Kapseln à 250 mg. (Tabelle 3-16)

Folgende Rabatte wurden berücksichtigt:

- Herstellerrabatt von 7 % auf den Herstellerabgabepreis (2.620 €) nach § 130a Abs. 1 SGB V (14. SGB V-Änderungsgesetz): 183,40 € (pro Packung 30 Kapseln à 50 mg)
- Herstellerrabatt von 7 % auf den Herstellerabgabepreis (5.240 €) nach § 130a Abs. 1 SGB V (14. SGB V-Änderungsgesetz): 366,80 € (pro Packung 60 Kapseln à 50 mg)
- Herstellerrabatt von 7 % auf den Herstellerabgabepreis (13.100 €) nach § 130a Abs. 1 SGB V (14. SGB V-Änderungsgesetz): 917 € (pro Packung 30 Kapseln à 250 mg)

Apothekenabschlag nach § 129 Abs. 2 SGB V, sowie § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V: 1,80 €[5]

Daraus resultieren für die GKV die folgenden Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte:

- 3083,46 € pro Packung 30 Kapseln à 50 mg
- 6111,39 € pro Packung 60 Kapseln à 50 mg
- 15195,19 € pro Packung 30 Kapseln à 250 mg

Dies entspricht Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte von 2,06 €/mg Cholsäure bei einer 50 mg Kapsel in einer Packung mit 30 Kapseln bzw. 2,04 €/mg Cholsäure bei einer 50 mg Kapsel in einer Packung mit 60 Kapseln und 2,03 €/mg Cholsäure bei einer 250 mg Kapsel in einer Packung mit 30 Kapseln.

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 Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der 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.

Der Zusatznutzen ist für die gesamte, in diesem Anwendungsgebiet mit Cholsäure behandelte, Patientenpopulation klinisch bedeutsam und patientenrelevant. Die Zielpopulation und die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind somit identisch. Deshalb gelten die in Tabelle 3-17 beschriebenen Behandlungen und die Behandlungsdauer für die gesamte beschriebene Patientenpopulation.

Tabelle 3-17: 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* |
|---|--|---|---|--|
| Cholsäure (Orphacol®) | 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 | Quantifizierung physiologischer und pathologischer Metabolite durch GC-MS oder ein gleichwertiges massenspektrometrisches Verfahren | 4 ^b 2 ^c 1 ^d | 4 ^b 2 ^c 1 ^d |
| | | Überprüfung des γ -Glutamyl-Transaminase (GGT)-Wertes | 4 ^b 2 ^c 1 ^d | 4 ^b 2 ^c 1 ^d |
| | | Überprüfung des Alanin-Transaminase (ALT)-Level | 4 ^b 2 ^c 1 ^d | 4 ^b 2 ^c 1 ^d |
| | | Überprüfung des Gallensäuregehaltes im Serum | 4 ^b 2 ^c 1 ^d | 4 ^b 2 ^c 1 ^d |
| Für Cholsäure wird keine Zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. ^a | nicht zutreffend. | nicht zutreffend. | nicht zutreffend | nicht zutreffend |
| <p>Quelle: [7]</p> <p>a: Aufgrund des Status^a 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).</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> <p>*: Dargestellt wird die Anzahl je Behandlungsjahr bei kontinuierlicher Behandlung.</p> <p>Abs: Absatz, SGB: Sozialgesetzbuch, Halbs.: Halbsatz</p> | | | | |

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

Die in Tabelle 3-17 angegebene Anzahl zusätzlicher GKV-Aufwendungen durch die Anwendung von Cholsäure orientiert sich an den Angaben der Fachinformation von Cholsäure. [7]

Die therapeutische Dosis ist individuell anzupassen, daher sind während der Einleitung der Behandlung die Gallensäurespiegel in Serum und/oder Urin durch GC-MS oder ein gleichwertiges massenspektrometrisches Verfahren regelmäßig zu überprüfen. Im Besonderen sind die Spiegel der pathologischen Metabolite zu bestimmen. Bei Patienten mit diagnostizierter 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Defizienz sind Messungen durchzuführen, die die Konzentration von 3 β ,7 α -Dihydroxycholensäure und 3 β ,7 α ,12 α -Trihydroxycholensäure bestimmen. Die Defizienz der Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase führt hingegen zur Akkumulation von 3-Oxo-7 α -hydroxy-4-cholensäure und 3-Oxo-7 α ,12 α -dihydroxy-4-cholensäure (3-Oxo- Δ^4 -Gallensäuren), deren Konzentration im Zusammenhang mit dieser Erkrankung entsprechend zu überprüfen sind. Im ersten Behandlungsjahr sind die Untersuchungen mindestens alle drei Monate, im zweiten Jahr mindestens alle sechs Monate und nach erfolgreicher Therapieeinleitung mindestens einmal jährlich durchzuführen. Anhand der Untersuchungsergebnisse sind gegebenenfalls Dosisanpassungen vorzunehmen, sodass die Konzentration der abnormalen Gallensäuren die größtmögliche Reduktion erfährt. [7]

Darüber hinaus sind mit gleicher Frequenz die Leberparameter zu überwachen. Im Besonderen sind γ -Glutamyl-Transaminase (GGT)-Wert, Alanin-Transaminase (ALT)-Level und der Gallensäuregehalt im Serum zu bestimmen, da eine parallele Erhöhung dieser Parameter zu den Charakteristika einer Überdosierung zählt. [7]

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

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

| Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Kosten pro Leistung in Euro |
|--|-----------------------------|
| Quantifizierung physiologischer und pathologischer Metabolite durch GC-MS oder ein gleichwertiges massenspektrometrisches Verfahren (EBM-Ziffer 32314) | 51,90 |
| Überprüfung des γ -Glutamyl-Transaminase (GGT)-Wert (EBM-Ziffer 32071) | 0,25 |
| Überprüfung des Alanin-Transaminase (ALT/GPT) Level (EBM-Ziffer 32070) | 0,25 |
| Überprüfung des Gallensäuregehalt im Serum (EBM-Ziffer 32245) | 16,10 |
| Quelle: [6] GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase (alte Bezeichnung der ALT) | |

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

Quantifizierung physiologischer und pathologischer Metabolite durch GC-MS oder ein gleichwertiges massenspektrometrisches Verfahren

Es ist erforderlich, die pathologischen Metabolite in Serum und/oder Urin der Patienten, die mit Cholsäure behandelt werden, zu bestimmen. [7] Die Konzentrationen der Metabolite $3\beta,7\alpha$ -Dihydroxycholensäure und $3\beta,7\alpha,12\alpha$ -Trihydroxycholensäure (3β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Defizienz), bzw. 3 -Oxo- 7α -hydroxy-4-cholensäure und 3 -Oxo- $7\alpha,12\alpha$ -dihydroxy-4-cholensäure (Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz) sind durch GC-MS oder ein gleichwertiges massenspektrometrisches Verfahren zu ermitteln.

Im ersten Behandlungsjahr sind die Untersuchungen mindestens alle drei Monate, im zweiten Jahr mindestens alle sechs Monate und nach erfolgreicher Therapieeinleitung mindestens einmal jährlich durchzuführen.

Die, in Tabelle 3-18 dargestellten, medizinischen Zusatzleistungen sind der Fachinformation von Orphacol[®] entnommen und die Zuordnung zu den abzurechnenden Leistungen erfolgt gemäß des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) unter der EBM-Ziffer 32314 (Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Leistungsmaßstab für ärztliche Leistungen. 1.Quartal 2014 [Zugriff: 06.01.2014]. URL: <http://www.kbv.de/8144.html>.) [6], gemäß welchem je Kontrolle 51,90 € abgerechnet werden können.

Überprüfung der Leberparameter

Darüber hinaus fordert die Fachinformation [7], die Überwachung der Leberparameter, GGT-Wert, ALT-Level und Gallensäuregehalt im Serum.

Im ersten Behandlungsjahr sind die Untersuchungen mindestens alle drei Monate, im zweiten Jahr mindestens alle sechs Monate und nach der Einleitungsphase mindestens einmal jährlich durchzuführen.

Die in Tabelle 3-18 dargestellten, medizinischen Zusatzleistungen sind der Fachinformation von Orphacol[®] entnommen und die Zuordnung zu den abzurechnenden Leistungen erfolgt gemäß des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) unter den EBM-Ziffern 32071, 32070 und 32245 [6] wonach je Bestimmung der drei Parameter insgesamt 16,60 € (0,25 € + 0,25 € + 16,10 €) abgerechnet werden.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen insgesamt

Es ergeben sich im ersten Behandlungsjahr vier, im zweiten Behandlungsjahr zwei und nach erfolgter Einleitungsphase eine Bestimmung pathologischer Metabolite durch GC-MS oder ein gleichwertiges massenspektrometrisches Verfahren. Die Bestimmungen von γ -Glutamyl-Transaminase GGT-Wert, ALT Level und Gallensäuregehalt im Serum erfolgen mit gleicher Frequenz.

Geben Sie in Tabelle 3-19 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 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-10 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-12 (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.

Innerhalb eines Behandlungszyklus‘ (365 Tage) ergibt sich entsprechend dem Behandlungsjahr (Tabelle 3-17) eine unterschiedliche Zahl notwendiger Aufwendungen durch die GKV. Die Anzahl der Aufwendungen für das jeweilige Behandlungsjahr wurde jeweils mit den, gemäß EBM-Ziffer, entstehenden Kosten für die GKV multipliziert um die Zusatzkosten pro Patient pro Jahr zu erhalten. Die Multiplikation dieses Wertes mit der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl der GKV-Patienten innerhalb der Zielpopulation, ergibt die Zusatzkosten für diese Patientengruppe (Tabelle 3-19).

Tabelle 3-19: 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* |
|---|--|---|--|---|
| Cholsäure (Orphacol®) | 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 | Quantifizierung physiologischer und pathologischer Metabolite durch GC-MS oder ein gleichwertiges massenspektrometrisches Verfahren | 207,60 ^b 103,80 ^c 51,90 ^d | 3.944,40 ^b 1.972,20 ^c 986,10 ^d |
| | | Überprüfung des γ -Glutamyl-Transaminase (GGT)-Wert | 1,00 ^b 0,50 ^c 0,25 ^d | 19,00 ^b 9,50 ^c 4,75 ^d |
| | | Überprüfung des Alanin-Transaminase (ALT/GPT) Level | 1,00 ^b 0,50 ^c 0,25 ^d | 19,00 ^b 9,50 ^c 4,75 ^d |
| | | Überprüfung des Gallensäuregehalt im Serum | 64,40 ^b 32,20 ^c 16,10 ^d | 1.223,60 ^b 611,80 ^c 305,90 ^d |
| Für Cholsäure wird keine Zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. ^a | nicht zutreffend. | nicht zutreffend. | nicht zutreffend. | nicht zutreffend. |
| <p>Quelle: [7]</p> <p>a: Aufgrund des Status‘ 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).</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> <p>*: Als Grundlage der Berechnung diente die geschätzte Periodenprävalenz der Erkrankungen.</p> <p>Abs: Absatz, SGB: Sozialgesetzbuch, Halbs.: Halbsatz</p> | | | | |

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie 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 3.2.4, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-12) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Es ergeben sich innerhalb eines Behandlungszyklus¹ (365 Tage) im ersten Jahr zusätzlich notwendige GKV-Leistungen mit Kosten von 274 € je Patient ($207,60 \text{ €} + 1,00 \text{ €} + 1,00 \text{ €} + 64,40 \text{ €} = 274 \text{ €}$) und Kosten von 5.206 € für die gesamte Patientengruppe ($3.944,40 \text{ €} + 19 \text{ €} + 19 \text{ €} + 1.223,60 \text{ €} = 5206 \text{ €}$) (Tabelle 3-19).

Innerhalb eines Behandlungszyklus¹ (365 Tage) im zweiten Jahr sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 137 € je Patient ($103,80 \text{ €} + 0,50 \text{ €} + 0,50 \text{ €} + 32,20 \text{ €} = 137 \text{ €}$) und Kosten von 2.603 € für die gesamte Patientengruppe ($1.972,20 \text{ €} + 9,50 \text{ €} + 9,50 \text{ €} + 611,80 \text{ €} = 2.603 \text{ €}$) zu erwarten (Tabelle 3-19).

Nach erfolgter Einleitungsphase können innerhalb eines Behandlungszyklus¹ (365 Tage) zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 68,50 € je Patient ($51,90 \text{ €} + 0,25 \text{ €} + 0,25 \text{ €} + 16,10 \text{ €} = 68,50 \text{ €}$) und 1.301,50 € für die gesamte Patientengruppe ($986,10 \text{ €} + 4,75 \text{ €} + 4,75 \text{ €} + 305,90 \text{ €} = 1.301,50 \text{ €}$) hergeleitet werden (Tabelle 3-19).

Kosten für das zu bewertende Medikament (Cholsäure Orphacol[®])

Die Jahrestherapiekosten für Cholsäure errechnen sich unter Berücksichtigung einer Mindestdosierung von 50 mg und einer Maximaldosis von 500 mg pro Patient und Tag, da die Dosiseinstellung individuell erfolgt. Bei einer Dosierung von 50 mg wurde der Preis der 50 mg Kapsel und bei 500 mg der doppelte Preis der 250 mg Kapsel, wie in Tabelle 3-16 aufgeführt, zugrunde gelegt.

Es ergeben sich innerhalb eines Behandlungszyklus¹ (365 Tage) notwendige Kosten für das Medikament von 37.178,90 € bei einer Dosierung von 50 mg ($365 \text{ Tage} \times 101,86 \text{ €} = 37.178,90 \text{ €}$) und 369.752,30 € bei einer Dosierung von 500 mg ($365 \text{ Tage} \times 2 \times 506,51 \text{ €} = 369.752,30 \text{ €}$) je Patient. Für die gesamte Patientenpopulation ergeben sich 706.399,10 € bei einer Dosierung von 50 mg ($37.178,90 \text{ €} \times 19 = 706.399,10 \text{ €}$) und 7.025.293,70 € bei einer Dosierung von 500 mg ($369.752,30 \text{ €} \times 19 = 7.025.293,70 \text{ €}$) (Tabelle 3-20).

Tabelle 3-20: 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 ^a | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a |
|--|--|---|--|
| Cholsäure (Orphacol®) | 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 ^c 274,00 | Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen ^c 5.206,00 |
| | | <u>Summe im ersten Behandlungsjahr^c</u> 37.452,90 – 370.026,30 | <u>Summe im ersten Behandlungsjahr^c</u> 711.605,10 – 7.030.499,70 |
| | | Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen ^d 137,00 | Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen ^d 2.603,00 |
| | | <u>Summe im zweiten Behandlungsjahr^d</u> 37.315,90 – 369.889,30 | <u>Summe im zweiten Behandlungsjahr^d</u> 709.002,10 – 7.027.896,70 |
| | | Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen ^e 68,50 | Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen ^e 1.301,50 |
| | | <u>Summe nach der Einleitungsphase^e</u> 37.247,40 – 369.820,80 | <u>Summe nach der Einleitungsphase^e</u> 707.700,60 – 7.026.595,20 |
| Für Cholsäure wird keine Zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt ^b | nicht zutreffend. | nicht zutreffend. | nicht zutreffend. |
| <p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-12 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>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).</p> <p>c: Im ersten Behandlungsjahr sind die Patienten mindestens alle drei Monate zu durch die entsprechende Analyse zu untersuchen.</p> <p>d: Im zweiten Behandlungsjahr sind die Patienten mindestens alle sechs Monate durch die entsprechende Analyse zu untersuchen.</p> <p>e: Nach der Einleitungsphase sind die Patienten mindestens einmal jährlich durch die entsprechende Analyse zu untersuchen.</p> <p>Abs: Absatz, SGB: Sozialgesetzbuch, Halbs.: Halbsatz</p> | | | |

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.

Patientengruppen, die nicht mit Cholsäure behandelt werden sollen

Medizinische Gründe für eine Nicht-Behandlung mit Cholsäure sind durch eine Kontraindikation gegeben.

Kontraindikation

Gemäß der Fachinformation von Orphacol[®] ist bei gleichzeitiger Anwendung von Cholsäure mit Phenobarbital Vorsicht geboten. Die Anwendung von Phenobarbital antagonisiert die Wirkung von Cholsäure, daher ist Phenobarbital bei Patienten mit 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase- oder Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz, die mit Cholsäure behandelt werden, kontraindiziert. [7]

Therapieabbrüche

Über Therapieabbrüche liegen keine Daten vor.

Neben medizinischen Gründen sind keine weiteren Gründe bekannt, die dazu führen, dass eine Behandlung mit Cholsäure nicht durchgeführt wird.

Patientenpräferenzen

Da die Erkrankungen der 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase- oder Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz durch ihre hohe Letalität gekennzeichnet sind [8] und kein weiteres Arzneimittel im Anwendungsgebiet zugelassen ist, haben Patientenpräferenzen keine Auswirkungen auf die Versorgungsanteile von Orphacol[®]. Es existiert keine Evidenz zu Patientenpräferenzen bzw. Präferenzen von Eltern im Hinblick auf die relative Wertigkeit einer oralen Therapie im Vergleich zu der Durchführung einer Lebertransplantation.

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.

Neben der Cholsäuretherapie steht keine weitere medikamentöse Therapie im beschriebenen Anwendungsgebiet zur Verfügung. Es ist davon auszugehen, dass die Zielpopulation, die Therapie lebenslang erhält. Dementsprechend würden die Jahrestherapiekosten des Medikaments für die GKV pro Patient von 37.178,90 – 369.752,30 € sowie Zusatzleistungen von 68,50 € nach Einleitung der Therapie (Tabelle 3-20) in den Behandlungsfällen erhalten bleiben. Gemäß der in Abschnitt 3.2.3 hergeleiteten Prävalenz der Erkrankungen, ist von 19 Patienten (Spanne 9 – 24) innerhalb der GKV-Zielpopulation auszugehen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Abschnitt 3.3.1:

Für die Bestimmung der Behandlungsdauer wurden die Angaben aus der Fachinformation von Orphacol[®] herangezogen. [7]

Abschnitt 3.3.2:

Die Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel wurde aus der Fachinformation von Orphacol[®] entnommen. [7]

Abschnitt 3.3.3:

Die Berechnung der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel beruht auf:

- dem, der Lauertaxe entnommenen, Apothekenverkaufspreis
- den Vorgaben der Arzneimittelpreisverordnung 2013 [1]
- dem Herstellerabgabepreis für Orphacol[®], der vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung gestellt wurde.

Abschnitt 3.3.4:

Die Angaben zu Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen wurden aus der Fachinformation von Orphacol[®], sowie den Angaben der Kassenärztlichen Bundesvereinigung zum Einheitlichen Bewertungsmaßstab entnommen. [6;7]

Abschnitt 3.3.5:

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden Angaben aus der Fachinformation von Orphacol[®] [7] zugrunde gelegt, sowie die Angaben zu Kosten[1], zu berücksichtigende Rabatte (gemäß § 130a Abs. 1 SGB V (14. SGB V-Änderungsgesetz) und § 129 Abs. 2 SGB V, sowie § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V). Außerdem wurde, die in Abschnitt 3.2.3 berechnete Prävalenz zugrunde gelegt.

Abschnitt 3.3.6:

Für die Angaben zu Versorgungsanteilen wurde die Fachinformation von Orphacol[®] [7] zugrunde gelegt, sowie Informationen bezüglich der Prävalenz in Deutschland, Abschnitt 3.2.3 entsprechend, genutzt.

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 3.3.6 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. BMJ. Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV). 2013.
2. COMP. Public summary of opinion on orphan designation. Cholic acid for the treatment of inborn. 2013.
3. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Pirfenidon. 2012.
4. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Tafamidis Meglumin. 2012.
5. GKV-Spitzenverband & Deutscher Apothekerverband. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V vom 20. Juni 2013. 2013.
6. KBV. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), 1. Quartal 2014. 2014.
7. Laboratoires CTRS. Fachinformation Orphacol® 50mg/250mg Hartkapseln. 2014.
8. Setchell, K. D. & O'Connell, N. C. Disorders of bile acid synthesis and metabolism: a metabolic basis for liver disease. 736-766. 2007.

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.

Qualifikationen von Ärzten und Ärztinnen/Diagnostik

Die Fachinformation von Orphacol® enthält besondere Anforderungen an die behandelnden Ärzte. Die Therapie der 3β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase (3β -HSD) oder der Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase (Δ^4 -3-oxoR)-Defizienz durch die Gabe von Orphacol® ist von einem erfahrenen Hepatologen beziehungsweise bei Kindern und Jugendlichen von einem pädiatrischen Hepatologen einzuleiten und zu überwachen. Darüber hinaus implementiert der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, im Einvernehmen mit den zuständigen Behörden in den Mitgliedstaaten, bereits vor der Markteinführung ein Schulungsprogramm für Ärzte. In dem genannten Schulungsprogramm wird Schulungsmaterial bezüglich qualifizierter Diagnostik und Therapie der Erkrankungen bereitgestellt und über erwartete und potenzielle Risiken in Verbindung mit der Behandlung informiert. Im Fokus des Programms stehen die Behandlung der Problematik von suprathérapeutischen Dosen (MedDRA (*Medicinal Dictionary for Regulatory Activities*)-Terminus: Arzneimitteltoxizität), sowie das Risiko der Gallensteinbildung im therapeutischen Zusammenhang. [2]

Behandlungsdauer, Infrastruktur, Notfallmaßnahmen

Die Fachinformation von Orphacol® enthält keine besonderen Anforderungen an die Behandlungsdauer, Infrastruktur oder spezielle Notfallmaßnahmen. [2]

Überwachungsmaßnahmen

Die Fachinformation von Orphacol® enthält besondere Anforderungen an kurz- und langfristige generelle Überwachungsmaßnahmen. [2]

langfristige generelle Überwachungsmaßnahmen

Die Abgabe von Orphacol® erfolgt als Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung. In diesem Zusammenhang ist die Behandlung von einem erfahrenen Hepatologen beziehungsweise einem Hepatologen mit pädiatrischem Schwerpunkt einzuleiten und zu überwachen. Die nachstehend genannten Maßgaben zur engmaschigen Überwachung gelten sowohl für die Therapie von Patienten, die erstmalig mit Gallensäure- oder Cholsäurepräparaten behandelt werden, als auch für diejenigen, welche bereits im Vorfeld verwandte Medikationen erhalten haben und sind im ersten Behandlungsjahr mindestens alle drei Monate, im zweiten Jahr alle sechs Monate und nach erfolgreicher Therapieeinleitung mindestens einmal jährlich durchzuführen. [2]

Die intensive Überwachung bezieht sich auf die Gallensäurespiegel in Serum und/oder Urin durch GC-MS oder ein gleichwertiges massenspektrometrisches Verfahren. Im Besonderen sind die Spiegel der pathologischen Metabolite zu bestimmen. Bei Patienten mit diagnostizierter 3β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Defizienz sind Messungen durchzuführen, die die Konzentration von $3\beta,7\alpha$ -Dihydroxycholensäure und $3\beta,7\alpha,12\alpha$ -Trihydroxycholensäure bestimmen. Die Defizienz der Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase führt hingegen zur Akkumulation von 3-Oxo-7 α -hydroxy-4-cholensäure und 3-Oxo-7 $\alpha,12\alpha$ -dihydroxy-4-cholensäure (3-Oxo- Δ^4 -Gallensäuren), deren Konzentration im Zusammenhang mit dieser Erkrankung entsprechend zu überprüfen sind. Anhand der Untersuchungsergebnisse sind gegebenenfalls Dosisanpassungen vorzunehmen, sodass die Konzentration der abnormalen Gallensäuren die größtmögliche Reduktion erfährt. [2]

Darüber hinaus sind die Leberparameter mit gleicher Frequenz zu überwachen. Im Besonderen sind γ -Glutamyl-Transaminase (GGT)-Wert, Alanin-Transaminase (ALT) Level und der Gallensäuregehalt im Serum zu bestimmen, da eine parallele Erhöhung dieser Parameter zu den Charakteristika einer Überdosierung zählt. Eine zeitweilige Erhöhung der beiden letztgenannten Parameter in der einleitenden Phase der Therapie ist allerdings noch kein Indiz für supratherapeutische Dosierungen, sofern der GGT-Wert ein physiologisches Niveau aufweist. [2]

kurzfristige spezielle Überwachungsmaßnahmen

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bezüglich der Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, für die weder eine 3β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase- noch eine Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz ursächlich ist, liegen zum jetzigen Zeitpunkt keine Erfahrungen vor. Aus diesem Grund kann keine Dosisempfehlung ausgesprochen werden und eine engmaschige Überwachung ist angezeigt. [2]

Schwangerschaft

Die ununterbrochene Einnahme von Orphacol[®] während der Schwangerschaft ist obligat. Als besondere Vorsichtsmaßnahme sind Schwangere und ihre ungeborenen Kinder engmaschig zu überwachen. [2]

Gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin

Eine gleichzeitige Anwendung von Orphacol[®] und Ciclosporin ist zu vermeiden. Wird die Anwendung von Ciclosporin als notwendig erachtet, sind der Gallensäurespiegel im Serum und im Urin engmaschig zu überwachen und die Cholsäuredosis entsprechend anzupassen. [2]

Interaktionen

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Orphacol[®] mit Phenobarbital. Die Anwendung von Phenobarbital antagonisiert die Wirkung von Cholsäure, daher ist Phenobarbital bei Patienten mit 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase- oder Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz, die mit Cholsäure behandelt werden, kontraindiziert. [2]

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Orphacol[®] mit Ciclosporin. Die Anwendung von Ciclosporin verändert zum einen die Pharmakokinetik der Cholsäure durch Inhibition ihrer Aufnahme in die Leber. Zum anderen wird durch Inhibition der Cholesterol-7 α -Hydroxylase die hepatobiliäre Sezernierung von Gallensäuren sowie deren Pharmakodynamik verändert. Eine gleichzeitige Anwendung ist zu vermeiden. Wird die Anwendung von Ciclosporin als notwendig erachtet, sind der Gallensäurespiegel im Serum und im Urin engmaschig zu überwachen und die Cholsäuredosis entsprechend anzupassen. [2]

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Orphacol[®] und Gallensäuresequestranten, wie Cholestyramin, Colestipol und Colesevelam, da diese die Gallensäuren binden und ihre Eliminierung bewirken. Aus diesem Grund kann von einer Abschwächung der Cholsäurewirkung in diesem Zusammenhang ausgegangen werden. Zwischen den Medikamenteneinnahmen von Gallensäuresequestranten und Cholsäure muss ein Zeitraum von mindestens fünf Stunden liegen, unabhängig davon, welches Arzneimittel zuerst gegeben wird. [2]

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Orphacol[®] und Antazida, wie Aluminiumhydroxid, da diese die Gallensäuren binden und ihre Eliminierung bewirken. Aus diesem Grund kann von einer Abschwächung der Cholsäurewirkung in diesem Zusammenhang ausgegangen werden. Zwischen den Medikamenteneinnahmen von Antazida und Cholsäure muss ein Zeitraum von mindestens fünf Stunden liegen, unabhängig davon, welches Arzneimittel zuerst gegeben wird. [2]

Es stehen keine Untersuchungen zur Verfügung, die eine Aussage über den Einfluss von Nahrung auf die Bioverfügbarkeit der Cholsäure zulassen. Es scheint jedoch plausibel anzunehmen, dass eine, an die Mahlzeiten gebundene Einnahme, die Bioverfügbarkeit von Cholsäure erhöht und die Verträglichkeit verbessert. [2]

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

Der Zusatznutzen ist für die gesamte Population klinisch bedeutsam und patientenrelevant, deshalb gelten die oben beschriebenen Anforderungen für die gesamte Patientenpopulation.

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.

Gemäß dem *European Assessment Report* (EPAR) von Orphacol® ergeben sich für eine qualitätsgesicherte Anwendung spezielle Anforderungen an Abgabe und Gebrauch des Arzneimittels sowie den Nachweis der Arzneimittelsicherheit.

Abgabe und Gebrauch innerhalb einer qualitätsgesicherten Anwendung

Gemäß dem *European Assessment Report* (EPAR) von Orphacol®, erfolgt die Abgabe des Arzneimittels auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung. In diesem Zusammenhang ist die Behandlung von einem erfahrenen Hepatologen beziehungsweise einem Hepatologen mit pädiatrischem Schwerpunkt einzuleiten und zu überwachen. [2]

Nachweis der Arzneimittelsicherheit innerhalb einer qualitätsgesicherten Anwendung

Gemäß dem *European Assessment Report* (EPAR) von Orphacol® ergeben sich spezielle Anforderungen an den Nachweis der Arzneimittelsicherheit, denen der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, *Laboratoires CTRS*, Rechnung trägt. Es besteht die Maßgabe, der Veröffentlichung eines ersten Unbedenklichkeitsberichtes (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) für Orphacol® innerhalb von sechs Monaten nach der Zulassung. Anschließend folgen regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für das Arzneimittel, die gemäß den Anforderungen der, nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste, der in der Union festgelegten Stichtage (*European Union Reference Dates and Frequency of Submission of Periodic Safety Update Reports*, EURD-Liste) vorgelegt werden. [2]

Orphacol® ist unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen, und gemäß Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, ist der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, *Laboratoires CTRS*, innerhalb des festgelegten Zeitrahmens dazu verpflichtet Sicherheit und Wirksamkeit bei den behandelten Patienten zu überwachen. Unter Verwendung einer Patientenüberwachungsdatenbank wird dieser Verpflichtung nachgekommen. Das Protokoll der Patientenüberwachungsdatenbank ist vom *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) genehmigt und im *Risk Management Plan* (RMP) für Orphacol® dokumentiert. Durch die Nutzung des Überwachungsprogramms soll es ermöglicht werden, die gesammelten Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit bei der Behandlung angeborener Störungen der Synthese primärer Gallensäuren infolge von 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase- oder Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz durch Orphacol® differenziert auszuwerten.

Regelmäßige Berichte über den Fortschritt der Rekrutierung für die Patientenüberwachungsdatenbank werden dem CHMP zum Zeitpunkt der PSUR beziehungsweise der jährlichen Neubewertung von Wirksamkeit und Sicherheit, übermittelt und bewertet. Grundlegend für die jährlichen Neubewertungen des Nutzen-Risiko-Profiles von Orphacol® sind die Fortschritte und Ergebnisse der Datenbank.

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

Der Zusatznutzen ist für die gesamte Population klinisch bedeutsam und patientenrelevant, deshalb gelten die oben beschriebenen Anforderungen für die gesamte Patientenpopulation.

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

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren ein 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.

Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedstaaten umzusetzen sind

Gemäß dem Annex IV des *European Assessment Report* (EPAR) von Orphacol® ergeben sich Bedingungen hinsichtlich der sicheren und wirksamen Anwendung des Arzneimittels, die von den Mitgliedstaaten umzusetzen sind.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, *Laboratoires CTRS*, implementiert im Einvernehmen mit den zuständigen Behörden in den Mitgliedstaaten, bereits vor der Markteinführung ein Schulungsprogramm für Ärzte. In dem genannten Schulungsprogramm wird Schulungsmaterial bezüglich qualifizierter Diagnostik und Therapie der Erkrankungen der 3β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase (3β -HSD) und der Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz bereitgestellt und über erwartete und potenzielle Risiken in Verbindung mit der Behandlung informiert. Im Fokus des Programms stehen die Behandlung der Problematik von suprathérapeutischen Dosen (MedDRA-Terminus: Arzneimitteltoxizität), sowie das Risiko der Gallensteinbildung im therapeutischen Zusammenhang. [2]

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

Der Zusatznutzen ist für die gesamte Population klinisch bedeutsam und patientenrelevant, deshalb gelten die oben beschriebenen Anforderungen für die gesamte Patientenpopulation.

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.

Tabelle 3-21: Risk Management Plan

| Sicherheitsbedenken | Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich) | Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich) |
|--|---|--|
| Wichtige identifizierte Risiken | | |
| Verordnung einer suprathérapeutischen Dosis (MedDRA-Terminus: Arzneimitteltoxizität) | Routine Pharmakovigilanz Zusatz Patientenüberwachungsdatenbank | Routine <u>Abschnitt 4.2</u> der FI, Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, enthält Anweisungen über individuelle Dosisanpassungen, sowie Art und Frequenz der Überwachungsmaßnahmen und die Abgabe des Arzneimittels auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung Zusatz Bereitstellung von Informationsmaterial durch eine informierende Website |
| Wichtige potentielle Risiken | | |
| Gallensteine | Routine Pharmakovigilanz Zusatz Patientenüberwachungsdatenbank | Routine <u>Abschnitt 4.8</u> der FI, Nebenwirkungen, enthält Informationen zu Nebenwirkungen und Hinweise über die Meldung des Verdachtes auf Nebenwirkungen Zusatz Bereitstellung von Informationsmaterial durch eine informierende Website |
| Karzinogenität | Routine Pharmakovigilanz Zusatz Langzeitüberwachung durch Patientenüberwachungsdatenbank | nicht zutreffend |
| Wichtige fehlende Informationen | | |
| Langzeitbehandlung einer großen Patientenpopulation mit Cholsäure | Routine Pharmakovigilanz Zusatz Langzeitüberwachung durch Patientenüberwachungsdatenbank | Routine <u>Abschnitt 5.1</u> der FI, Pharmakodynamische Eigenschaften, enthält zusammenfassende Angaben über in der Literatur beschriebene Fälle |

| Sicherheitsbedenken | Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich) | Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich) |
|---|--|---|
| Fehlmedikation bei der Behandlung Säuglinge oder Kinder mit Cholsäure | Routine Pharmakovigilanz Zusatz Forschungs- und Entwicklungsarbeiten in Hinblick auf eine flüssige Medikamentenformulierung | <u>Abschnitt 4.2</u> der FI, Dosierung, Art und Dauer der Anwendung enthält Anweisungen zur Dosierung von Cholsäure bei Säuglingen und Kindern <u>Abschnitt 6.6</u> der FI, besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung, enthält Informationen über die Darreichung bei Säuglingen und Kindern, die keine Kapseln schlucken können |
| Quelle: [1] | | |

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

Der Zusatznutzen ist für die gesamte Population klinisch bedeutsam und patientenrelevant, deshalb gelten die oben beschriebenen Anforderungen für die gesamte Patientenpopulation.

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.

Dauer des Therapieversuchs und des Absetzens der Therapie innerhalb einer qualitätsgesicherten Anwendung

Die Fachinformation von Orphacol® enthält keine besonderen Anforderungen an die Dauer der Anwendung. [2]

Hinsichtlich des Absetzens des Therapieversuchs ist folgendes in der Fachinformation von Cholsäure dargelegt: „Die Behandlung mit Cholsäure ist abzubrechen, wenn sich eine gestörte hepatozelluläre Funktion (ermittelt anhand der Prothrombinzeit) nicht innerhalb von drei Monaten nach Einleitung der Cholsäurebehandlung verbessert. Dabei sollte ein gleichzeitiges Absinken der Gesamt-Gallensäuren im Urin zu beobachten sein. Die Behandlung ist zu einem früheren Zeitpunkt abzubrechen, wenn eindeutige Hinweise auf eine schwere Leberinsuffizienz vorliegen.“ [2]

Darüber hinaus enthält die Fachinformation die nachstehende Information: „Es ist äußerst wichtig, dass schwangere Frauen die Therapie während der Schwangerschaft fortsetzen. Als Vorsichtsmaßnahme sind Schwangere und ihre ungeborenen Kinder engmaschig zu überwachen“. [2]

Weitere relevante Angaben der Fachinformation sind im Folgenden wörtlich zitiert:

Dosierung

Die Dosis ist für jeden Patienten in einer spezialisierten Abteilung gemäß dem chromatografischen Gallensäureprofil im Blut und/oder Urin einzustellen. [2]

3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Mangel

Die tägliche Dosis beträgt bei Säuglingen, Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen 5 bis 15 mg/kg. In allen Altersgruppen liegt die Mindestdosis bei 50 mg, und die Dosisanpassung erfolgt in 50-mg-Schritten. Bei Erwachsenen sollte die tägliche Dosis 500 mg nicht übersteigen. [2]

Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Mangel

Die tägliche Dosis beträgt bei Säuglingen, Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen 5 bis 15 mg/kg. In allen Altersgruppen liegt die Mindestdosis bei 50 mg, und die Dosisanpassung erfolgt in 50-mg-Schritten. Bei Erwachsenen sollte die tägliche Dosis 500 mg nicht übersteigen. [2]

Die tägliche Dosis kann aufgeteilt werden, sofern sie aus mehr als einer Kapsel besteht, um die kontinuierliche körpereigene Cholsäureproduktion nachzuahmen und um die Anzahl, der pro Gabe einzunehmenden Kapseln zu verringern. [2]

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Bei älteren Patienten liegen keine Erfahrungen vor. Die Cholsäuredosis ist individuell einzustellen. [2]

Eingeschränkte Nierenfunktion

Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion liegen keine Daten vor. Die Cholsäuredosis ist individuell einzustellen. [2]

Eingeschränkte Leberfunktion

Für Patienten mit leicht bis stark eingeschränkter Leberfunktion im Zusammenhang mit 3β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Mangel oder Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Mangel liegen begrenzte Daten vor. Erwartungsgemäß zeigen die Patienten bei der Diagnosestellung eine gewisse Leberfunktionsstörung, die sich unter der Cholsäuretherapie bessert. Die Cholsäuredosis ist individuell einzustellen. [2]

Für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, die auf andere Ursachen als einen 3β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Mangel oder Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Mangel zurückzuführen ist, liegen keine Erfahrungen vor, und eine Dosisempfehlung kann nicht ausgesprochen werden. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sind engmaschig zu überwachen. [2]

Familiäre Hypertriglyzeridämie

Man geht davon aus, dass bei Patienten mit kürzlich diagnostizierter familiärer Hypertriglyzeridämie beziehungsweise einer familiären Vorgeschichte dieser Erkrankung Cholsäure im Darmtrakt schlecht resorbiert wird. Die Cholsäuredosis ist bei Patienten mit familiärer Hypertriglyzeridämie, wie beschrieben zu ermitteln und einzustellen, wobei jedoch unter Umständen eine erhöhte Dosis, deutlich über der maximalen Tagesdosis von 500 mg für Erwachsene erforderlich sein kann und unbedenklich ist. [2]

Kinder und Jugendliche

Die Cholsäuretherapie wird bei Säuglingen ab einem Lebensalter von einem Monat sowie bei Kindern und Jugendlichen angewendet. Die Dosisempfehlungen spiegeln die Anwendung in dieser Patientengruppe wider. Die Tagesdosis bei Säuglingen und Kleinkindern zwischen einem Monat und zwei Jahren, Kindern und Jugendlichen beträgt 5 bis 15 mg/kg und ist individuell für jeden Patienten einzustellen. [2]

Art der Anwendung

Orphacol-Kapseln sind täglich etwa zur selben Zeit morgens und/oder abends zu den Mahlzeiten einzunehmen. Durch die Einnahme zu den Mahlzeiten lässt sich die Bioverfügbarkeit von Cholsäure erhöhen und die Verträglichkeit verbessern. Die regelmäßige und zeitlich festgelegte Anwendung fördert die Compliance des Patienten beziehungsweise der Betreuungsperson. Die Kapseln müssen unzerkaut mit Wasser geschluckt werden. [2]

Bei Säuglingen und Kindern, die keine Kapseln schlucken können, kann man die Kapseln öffnen und den Inhalt in Säuglingsnahrung oder Saft geben. [2]

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

Der Zusatznutzen ist für die gesamte Population klinisch bedeutsam und patientenrelevant, deshalb gelten die oben beschriebenen Anforderungen für die gesamte Patientenpopulation.

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 Fachinformation Orphacol[®], sowie Informationen aus dem EPAR beschreiben eine qualitätsgesicherte Anwendung gemäß den Vorlagen des EMA (European Medicines Agency) und bildeten entsprechend die Grundlage für diesen Abschnitt. [1;2]

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. CHMP. Assessment Report, Orphacol. 2013.
2. Laboratoires CTRS. Fachinformation Orphacol[®] 50mg/250mg Hartkapseln. 2014.